

Année 1929

THÈSE

No 70

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice MAXIMIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Décembre 1899, à Marseille

Les INJECTIONS INTRA-VEINEUSES
de Sels biliaires en Pathologie hépatique

Étude Clinique et Expérimentale

Président: M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1929

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Année 1929

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

Maurice MAXIMIN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 12 Décembre 1899, à Marseille

Les INJECTIONS INTRA-VEINEUSES de Sels biliaires en Pathologie hépatique

Étude Clinique et Expérimentale

Président: M. RATHERY, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen

I. — Professeurs

Anatomie

Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale

Physiologie

Physique médicale

Chimie médicale

Bactériologie

Parasitologie et Histoire naturelle médicale

Pathologie et Thérapeutique générales

Pathologie médicale

Pathologie chirurgicale

Anatomie pathologique

Histologie

Pharmacologie et matière médicale

Hydrologie et thérapeutique et climatologie

Thérapeutique

Hygiène et médecine préventive

Médecine légale

Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée

M. ROGER

MM.

ROUVIERE

CUNEO

ROGER

STROHL

DESGREZ

LEMIERRE

BRUMPT

MARCEL LABBE

N...

LECENE

ROUSSY

CHAMPY

TIFFENEAU

M. VILLARET

LOEPER

TANON

BALTHAZARD

MENÉTRIÉR

RATHERY

CARNOT

BEZANÇON

ACHARD

WIDAL

LEREBOULLET

NOBECOURT

H. CLAUDE

GOUGEROT

GUILLAIN

TEISSIER

Léon BERNARD

DELBET

HARTMANN

LEJARS

GOSSET

TERRIEN

LEGUEU

COUVELAIRE

BRINDEAU

JEANNIN

J.-L. FAURE

OMBREDANNE

VAQUEZ

SEBILEAU

Pierre DUVAL

SERGENT

BRANCA

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance

Clinique des maladies des enfants

Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques

Clinique des maladies du système nerveux

Clinique des maladies infectieuses

Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Professeur sans chaire

R. UNIV.

BIBLIOTHEEK

LEIDEN

II. — Agrégés en exercice

MM.

ABRAMI..... Pathologie médicale.

ALAJOUANINE Neurologie et Psychia-

trie.

AUBERTIN.... Pathologie médicale.

BASSET..... Pathologie chirurgicale.

BAUDOUIN... Pathologie médicale.

BINET..... Physiologie.

BLANCHETIERE... Chimie biologique.

BROCC..... Pathologie chirurgicale.

BRULE..... Pathologie médicale.

CADENAT..... Pathologie chirurgicale.

MM.

CHABROL..... Pathologie médicale.

CHIRAY..... Pathologie médicale

CLERC..... Pathologie médicale.

DEBRE..... Hygiène.

DOGNON..... Physique.

DONZELO..... Pathologie médicale.

DUVOIR..... Médecine légale.

ÉCALLE..... Obstétrique.

FIESSINGER... Pathologie médicale.

GARNIER..... Pathologie expérimentale

GATELLIER... Pathologie chirurgicale.

MM.

GIROUD.....	Histologie
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOYEUX.....	Parasitologie.
LABBE HENRI	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale
LEMAITRE....	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX.....	Anatomie pathologique
LEVY-SOLAL..	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
MERCIER (F) ..	Pharmacologie.
METZGER.....	Obstétrique.

MM.

MONDOR.....	Pathologie chirurgicale
MOURE.....	Pathologie chirurgicale
MULON.....	Histologie.
OBERLING....	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale
RICHET, Fils..	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphigraphe.
VALLERY-RADOT	(Pasteur)..... Pathologie médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX.....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE ..	Parasitologie
RETTIERER.....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique à titre permanent

MM.

ALGLAVE.....	Clinique chirurgicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER....	Clinique obstétricale.

MM.

LERI.....	Clinique médicale.
MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ....	Clinique chirurgicale.

V. — Chargés de cours

MM. MAUCLAIRE, agrégé.....

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.

FREY.....

Stomatologie.

CHAILLEY-BERT.....

Education physique.

LEDOUX-LEBARD.....

Radiologie clinique.

WEILL-HALLE.....

Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

Dont le souvenir me fut sans cesse
un exemple, je dédie cette thèse, humble
témoignage d'une tendresse infinie.

A MA MÈRE

En témoignage de profonde affection
et de reconnaissance pour le dévouement
dont elle nous a toujours entourés.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. RATHERY

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée

Médecin de l'Hôtel Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse,
en faible témoignage de notre reconnais-
sance et de notre respectueux attache-
ment.

A NOTRE MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR ET. CHABROL

Professeur Agrégé à la Faculté

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a puissamment aidé dans sa réalisation.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre affection respectueuse et de notre profonde gratitude pour la sollicitude qu'il nous a toujours témoignée.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1919-1920	M. LE PROFESSEUR LEJARS
1920-1921	M. LE DOCTEUR ENRIQUEZ <i>In Memoriam</i>

Externat

1921-1922	M. LE PROFESSEUR CUNEO
1922-1923	M. LE DOCTEUR BROUARDEL
1923-1924	M. LE DOCTEUR CAUSSADE

Internat Provisoire

1924-1925	M. LE DOCTEUR CHIFOLIAU
	M. LE DOCTEUR BARBIER
	M. LE DOCTEUR ARMAND DELILLE

Internat

1925-1926	M. LE DOCTEUR PISSAVY
1926-1927	M. LE DOCTEUR SAINTON
1927-1928	M. LE PROFESSEUR F. RATHERY
	M. LE DOCTEUR RAVAUT
1928-1929	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL

A MES MAITRES DE CONFERENCE

M. LE DOCTEUR J. TOURNEIX	<i>In memoriam</i>
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉON BINET	
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GATELLIER	
MM. LES DOCTEURS BOCCAGE, BONNECAZE	

INTRODUCTION

Les recherches que nous rapportons dans ce travail sur les injections intraveineuses de sels biliaires nous ont été inspirées par l'étude des cholémies salines artificiellement provoquées.

Nous avons reconnu, avec notre maître, M. le Professeur Agrégé Et. CHABROL, que l'on pouvait impunément injecter à l'homme des doses de sels biliaires comprises entre 2 et 3 grammes, réalisant ainsi des cholémies salines de l'ordre de 0 gr. 50 par litre, c'est-à-dire cinq fois supérieures aux rétentions salines que l'on observe dans les plus grandes obstructions cholédociennes. Ces courtes intoxications expérimentales sont bien tolérées ; fait curieux, elles ne s'accompagnent pas de prurit ni de bradycardie ; elles peuvent provoquer une recrudescence de la cholémie pigmentaire chez les sujets dont le foie est en déficit fonctionnel et, à ce titre, elles méritent, nous le verrons, d'être retenues comme une nouvelle épreuve parmi les nombreux procédés d'exploration hépatique que l'on a proposés.

Dans le domaine thérapeutique, les injections expérimentales de sels biliaires ouvrent différents horizons. Elles se rattachent à l'étude des choes protéiniques, à

celle de l'autohémothérapie par hémolyse intraveineuse. Elles évoquent les expériences déjà anciennes qui ont établi l'action cholagogue de la bile, et celles plus récentes qui ont montré son rôle bactéricide vis-à-vis du pneumocoque et du spirochète d'Inada et Ido.

Nous avons fait un choix parmi ces différents problèmes en retenant celui qui touche spécialement à l'étude cholagogue des sels biliaires.

Que ces substances agissent sur la sécrétion hépatique de la bile, le fait est incontestable et toute une série de publications expérimentales l'ont depuis longtemps démontré.

Reste à préciser l'étendue de leur pouvoir cholagogue, la place qu'il convient de leur réserver en regard des médications nombreuses susceptibles d'augmenter l'excrétion hépatique de la bile. Voilà autant de questions qui jusqu'à ce jour n'ont pas été envisagées en détail et qu'il nous a paru intéressant de préciser dans la première partie de ce travail.

Nos observations expérimentales auront un double corollaire clinique :

1°) Appliquées au diagnostic des affections du foie et des voies biliaires elles nous permettront de concevoir une épreuve d'exploration des fonctions hépatiques que nous proposons d'appeler « l'épreuve de la cholémie provoquée ».

2°) Appliquées à la thérapeutique des ictères infectieux, elles nous ont orientés vers une voie nouvelle qui nous a déjà fourni des résultats encourageants.

PREMIERE PARTIE

Etude physiologique et expérimentale

CHAPITRE PREMIER

EFFETS CLINIQUES D'UNE INJECTION INTRAVEINEUSE DE SELS BILIAIRES

Rien n'est plus simple que de pratiquer une injection intraveineuse de sels biliaires : quel que soit leur mode de préparation, impures ou purifiées, ces substances sont parfaitement solubles à la dose de 3 ou 4 grammes dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique. L'injection est poussée lentement dans une veine du pli du coude, en ayant soin d'aspirer le sang à deux ou trois reprises. La répartition des sels dans la circulation se fait immédiatement, ainsi que le révèle un prélèvement sur le bras opposé. Chez l'un de nos malades, la tension superficielle du sérum, qui était de 971 avant l'injection, tomba, aussitôt après, à 840 tandis que la réaction de Pettenkofer apparaissait de toute évidence dans le deuxième échantillon de sang.

Il était intéressant d'étudier les effets d'une cholémie saline aussi considérable atteignant le chiffre de 0 gr. 50 par litre, c'est-à-dire cinq fois supérieure à celle que l'on observe dans le cancer de la tête du pancréas.

Tout naturellement nous avons recherché d'abord à mettre en évidence le prurit et la bradycardie.

Le Prurit et la Bradycardie. — On se rappelle les données classiques qui rattachent le prurit et la bradycardie des ictériques à l'importance de leur cholémie saline. Que nous enseignent à cet égard nos faits expérimentaux ?

En ce qui concerne la *bradycardie*, chez tous nos malades nous avons recherché les variations du pouls avant et après l'injection, immédiatement après la piqûre aussi bien qu'une demi-heure, deux heures ou quatre heures après, et *jamais nous n'avons noté de ralentissement appréciable du pouls*. Quelquefois même, durant plusieurs minutes après l'injection, nous avons observé une légère tachycardie. La tension artérielle ne nous a point paru modifiée. Déjà en 1921, MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD avaient pu constater qu'il n'existait point chez les hépatiques de relation constante entre le nombre des pulsations et la cholémie saline jugée indirectement par l'abaissement de la tension superficielle des urines.

La notion de la bradycardie ictérique repose, comme on le sait, sur les expériences de Röhrig qui injectait à des lapins des sels biliaires par voie intraveineuse, tout en notant à l'aide du stéthoscope le rythme de leurs

battements cardiaques. Or, comme l'a montré fort bien M. Bariéty dans sa thèse, il semble que les bradycardies de Röhrig correspondent à des chocs bulbaires faciles à réaliser chez l'animal en injectant dans leurs veines des doses considérables de substances nocives, quelle que soit leur nature. Si l'on injecte au lapin des doses de sels moins élevées, de l'ordre de 0 gr. 10 par kilogramme, ce qui correspond, toutes proportions gardées, à une cholémie saline fort appréciable, la bradycardie n'apparaît pas. En restant sur le terrain humain, nous avons pu constater qu'une cholémie saline expérimentale passagère, très supérieure à celle que déterminent chez l'homme les plus grands ictères par rétention, ne suffit pas, pendant les quelques heures où elle est décelable, à déterminer le ralentissement du pouls.

Les mêmes constatations s'appliquent au *prurit*. Deux fois seulement sur 50 malades l'injection de sels biliaires a provoqué des démangeaisons. Encore s'agissait-il les deux fois, d'ictériques qui avaient eu un très léger prurit la veille de la piqûre et qui, aussitôt après l'injection, accusèrent des démangeaisons assez vives.

On nous fera remarquer que l'élimination quasi complète des sels biliaires dans les urines quatre heures après la piqûre ne permet pas chez les sujets normaux d'assister à l'éclosion de ces phénomènes et que la condition première du prurit ictérique réside précisément dans l'imprégnation chronique des tissus par les éléments de la bile. Le fait est possible, mais quelle est la part des autres éléments de la bile aux côtés des sels biliaires ? Nous avons injecté ces derniers sous diffé-

rentes formes, purs ou associés aux pigments, et il ne nous a pas semblé que l'adjonction de telle ou telle substance ait fait apparaître le prurit et la bradycardie dans ces courtes intoxications expérimentales.

Dans ce chapitre consacré au prurit, nous croyons devoir relater une observation assez curieuse : la disparition rapide d'une éruption chronique vésiculo-érythémateuse à la suite d'une injection de sels biliaires, chez une vieille malade d'Ivry qui souffrait depuis plusieurs mois d'un prurit particulièrement tenace. Doit-on expliquer cette coïncidence en faisant intervenir le choc protéinique ? Faut-il attribuer ce succès à l'auto-hémothérapie intraveineuse que l'hémolyse des sels biliaires a pu réaliser ? Nous rapportons cette observation à titre documentaire.

Tout récemment, dans la *Presse Médicale* du 9 janvier 1929, M. Dumitresco Mante, confirmait ces recherches : par des injections intraveineuses de glycocholates et de taurocholates de soude, il n'a obtenu que très exceptionnellement une bradycardie passagère.

La cholémie pigmentaire et l'hémoglobinhémie. — Nous avons par ailleurs recherché si la cholémie saline expérimentale ne modifiait pas l'évolution de la cholémie pigmentaire physiologique.

Chez certains sujets, la coloration du sérum sanguin resta sensiblement la même avant et après l'injection, des prélèvements de sérum ayant été pratiqués à la quatrième heure, à la huitième et à la vingt-quatrième. Il s'agissait d'adultes normaux sans aucun antécédent

hépatique, qui avaient reçu, dans leurs veines une quantité de sels de l'ordre de 2 grammes.

D'autres, au contraire, présentèrent nettement une accentuation de leur cholémie pigmentaire à la suite de l'injection intraveineuse de sels. Leur sérum, jaune pâle avant la piqure, offrait quatre heures plus tard une teinte jaune-citron, voire même jaune d'or. A quels groupes de malades ces sujets appartenaient-ils ? Certains avaient un foie sensiblement normal, à en juger par la palpation et la recherche des petits signes de l'insuffisance hépatique. Ils avaient reçu une dose assez considérable de sels, 3 à 4 grammes. Certains paraissaient nettement atteints d'une affection du foie. Voici les chiffres de l'un de nos malades :

Avant l'injection : cholémie de 1/30 000.

Quatre heures après l'injection : cholémie de 1/20 000.

Dix-huit heures après l'injection, cholémie de 1/25 000.

Chez plusieurs de ces sujets l'apparition de la cholémie pigmentaire eut son reflet dans le bocal d'urines sous les traits d'une urobilinurie passagère assez accentuée.

Un point intéressant est la *genèse de cette cholémie pigmentaire*. Pour l'expliquer, on peut soulever deux hypothèses qui sont d'ailleurs parfaitement conciliables.

Les sels biliaires ne provoquent-ils point chez certains sujets une hépatite toxique, comparable à celle du salvarsan ou du chloroforme, et ne peuvent-ils pas, à l'exemple de ces poisons du foie, mettre en évidence une débilité hépatique jusque-là latente, qui se révèle-

fait grâce à l'apparition temporaire de la bilirubinémie ? Il est logique de le penser. Mais on ne doit pas oublier également que les sels biliaires ont une action hémolytique qui s'exerce à un degré variable quand on les injecte au contact des globules sanguins. Au début de nos recherches, nous avons pu reconnaître qu'une dilution de sels biliaires à 1 p. 100 dans de l'eau physiologique déterminait *in vitro* une destruction des hématies totale et très rapide. Le degré et la rapidité de cette hémolyse diffèrent naturellement lorsqu'il s'agit de solutions plus faibles. Approximativement, il semble qu'une masse sanguine renfermant 0 gr. 50 p. 1 000 de sels biliaires se trouve à la limite des dilutions expérimentales que l'on peut réaliser *in vivo* sans grand inconvénient. Nous n'avons pas dépassé la dose de 4 grammes chez l'homme. Deux malades ayant reçu 3 grammes ont présenté une hémoglobinhémie très légère et même de l'hémoglobinurie dans le premier échantillon d'urines. Cette hémoglobinurie n'a pas eu de lendemain et n'a pas laissé d'albuminurie à sa suite. Les hémoglobinhémies ne sont-elles pas plus fréquentes que le simple examen du sérum à l'œil nu le laisserait supposer ? Nous devons nous le demander en constatant que l'injection des sels biliaires a réalisé chez deux de nos sujets une albuminurie passagère ; mais ici encore nous devons constater que cette « globinurie » n'a point persisté au-delà de huit heures.

À la lumière de ces faits, il est légitime de penser que c'est par le mécanisme de l'hémoglobinhémie que l'injection de sels biliaires peut déclencher une cholémie pig-

mentaire transitoire. Il va de soi que cette dernière sera dans une large mesure conditionnée par l'état fonctionnel de l'émonctoire hépatique. Tout semble se passer en définitive comme sur le chien porteur d'une fistule biliaire auquel on a injecté dans les veines une solution d'hémoglobine. La cholémie n'apparaît chez cet animal que lorsque le drainage biliaire est défec-tueux. Les expériences que MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD ont poursuivies jadis, ont pu nous en convaincre, lorsqu'employant tour à tour le ehloroforme, le phosphore et la toluyène-diamine, ces auteurs ont reconnu et gradué la part de l'émonctoire hépatique aux côtés de l'hémoglobinhémie.

Les phénomènes de choc. — En regard de ces manifestations le plus souvent latentes, que seul l'examen systématique du sang permet de décèler, n'existe-t-il pas, à la suite d'une injection intraveineuse de sels biliaires des accidents bruyants, entrant dans la catégorie des phénomènes de choc et directement en rapport avec le processus hémolytique ? Il n'est pas rare d'observer dans les deux heures qui suivent la piqûre, une réaction fébrile très légère, quelques fois précédée de frissons, souvent accompagnée de sueurs. Ce malaise a toujours été de très courte durée.

Nous pensons volontiers qu'il y a lieu d'envsialger cette réaction comme un phénomène de choc protéolytique. Notons cependant qu'à la suite de l'injection, la tension artérielle du malade ne nous a point paru modifiée ; nous avons pu maintes fois le constater. Le chiffre des

globules blancs nous a paru sensiblement le même avant et après l'injection, et la formule leucocytaire n'a pas subi de variations appréciables. Il semble que dans cette réaction fébrile intervienne en grande partie un facteur individuel, complètement indépendant de la dose injectée et aussi un facteur morbide car c'est surtout chez les hépatiques et les cirrhotiques que l'on note les frissons et la poussée thermique.

CHAPITRE II

L'ELIMINATION DES SELS BILIAIRES

PAR LES URINES

Que deviennent les sels biliaires qui ont été injectés directement dans la circulation par la voie intraveineuse ? La plus grande partie s'élimine à la faveur de l'émonctoire rénal et de la glande hépatique. Cependant ce serait une illusion de croire que l'on doit retrouver dans les urines et dans la bile la quasi totalité des sels biliaires que l'on a injectés. Il faut tenir compte d'un *facteur tissulaire* dont le mécanisme intime nous échappe mais que l'on peut entrevoir en se reportant à l'étude des maladies infectieuses, à leurs phases de rétention, à leurs brusques débâcles d'urée et de chlorures. Peut-être aussi, faut-il expliquer la disparition partielle des sels biliaires en faisant intervenir leur *parenté chimique avec la cholestérine* par l'intermédiaire du noyau cholalique. C'est sans doute, sous le masque de la cholestérine sanguine que se dissimulent en partie les glycocholates, encore que nos dosages comparatifs ne nous aient pas permis de mettre en évidence un accroissement de

la cholestérinémie à la suite de nos injections interveineuses.

Théoriquement, on s'attendrait à observer *du côté des urines*, un abaissement considérable de la tension superficielle.

Nous savons que dans le cancer de la tête du pancréas et dans l'ictère catarrhal cet abaissement peut atteindre 750 ou 700, chiffres qui ne correspondent d'ailleurs qu'à une faible quantité de sels biliaires, car lorsqu'on pratique sur ces urines noir verdâtre la réaction de Meillère, c'est tout au plus 0 gr. 25 à 0 gr. 50 de sels biliaires par litre que l'on peut mettre en évidence. A la suite d'une injection intraveineuse de 2 à 3 grammes de sels biliaires, ces abaissements marqués de la tension superficielle ne sont point dépassés. Voici les chiffres que nous ont donnés 16 observations :

Six malades non ictériques reçoivent une dose de 2 grammes de sels. Leur tension tombe de 910 à 742, de 935 à 840, de 918 à 848, de 918 à 859, de 952 à 886, de 844 à 777.

Sur dix autres sujets nous pratiquons une injection de 3 grammes. Ici la courbe tombe de 970 à 749, de 914 à 742, de 980 à 736, de 942 à 711. Retenons ce dernier chiffre de 711 ; c'est la plus basse tension superficielle des urines que nous ayons notée à la dose de 3 grammes. Six autres malades, qui avaient reçu la même quantité de sels en injection, ont subi des abaissements bien moins prononcés de leur tension superficielle, 850 à 800 au minimum.

En règle générale, on peut dire que l'abaissement de

la tension a été quasi immédiat. Sur les urines recueillies de quatre heures en quatre heures, c'est durant les quatre premières heures que nous notons le plus fort abaissement. L'élimination des sels biliaires s'effectue ensuite dans les limites plus ou moins perceptibles, si l'on en juge par l'allure des courbes que nous avons établies,

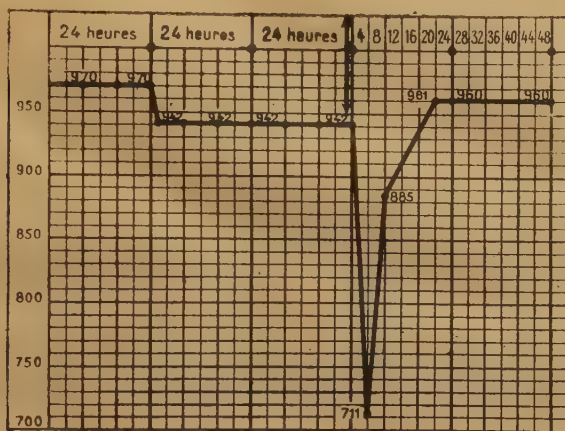


Fig. 1. — Élimination rapide des sels biliaires chez un sujet normal ayant reçu 3 grammes de sels en injection intraveineuse.

A cet égard on peut distinguer deux types d'élimination :

1° *L'élimination brusque, immédiate et de courte durée* : au bout de quatre à huit heures nous retrouvons sensiblement la même tension superficielle qu'avant l'expérience.

La courbe n° 1 en témoigne.

Tout se passe chez l'homme comme au cours de l'expérience publiée en 1921 par MM. CHABROL et BÉNARD chez un chien de 10 kilogrammes ayant reçu 1 gramme

de sels biliaires dans les veines, la cholurie saline se révèle par une tension superficielle de 700 vers la première heure, abaissement tout passager d'ailleurs, puisqu'à la deuxième heure le chiffre de la tension est remonté aux environs de 850. M. BARIÉTY dans sa thèse a rapporté des observations du même ordre.

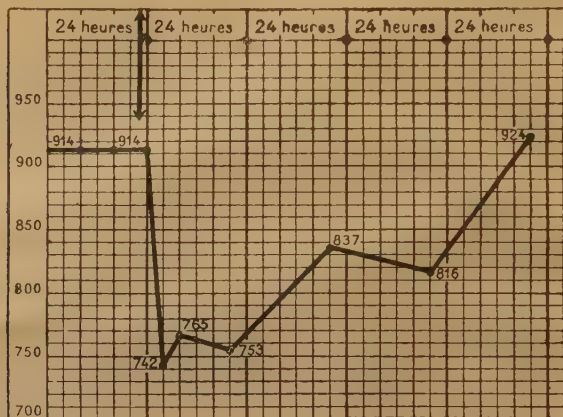


Fig. 2. — Élimination prolongée des sels biliaires chez un hépatique ayant reçu 3 gr. de sels en injection intraveineuse.

2° Le second type d'élimination est brusque et immédiat lui aussi, mais par contre plus prolongé, la tension restant basse pendant 72 à 96 heures.

Dans quelles conditions observe-t-on ces éliminations prolongées ? Ici deux facteurs semblent intervenir. C'est d'abord la dose injectée qui atteignait 4 grammes chez l'une de nos malades dont le poids était de l'ordre de 55 kilogrammes. C'est aussi l'influence d'un facteur hépatique, d'une cirrhose veineuse avec ou sans ascite, comme on peut en juger par notre courbe n° 2.

Notons d'ailleurs que, quel que soit leur rythme rapide ou prolongé, ces excréctions atteignent toujours leur maximum dans les quatre premières heures qui suivent l'injection.

Pouvons-nous avoir un aperçu de la quantité de sels biliaires qui sont ainsi éliminés ? Si l'on se reporte à la courbe publiée en 1921 par MM. CHABROL et BÉNARD, courbe montrant les variations de la tension superficielle que donnent des teneurs variables de glycotaurocolate de soude en solution dans de l'eau distillée, ce serait à 2 grammes de sels biliaires par litre que correspondraient les plus forts abaisséments de tension superficielle que nous avons enregistrés. Mais on connaît, depuis les observations déjà anciennes de BILLARD et DIEULAFÉ, de GOUGET, de LYON-CAEN, le rôle dénivelant que joue le chlorure de sodium aux côtés des sels biliaires. Il semble donc logique d'apporter à nos dosages stalagmométriques la correction d'une autre courbe, montrant, celle-là, les variations de la tension superficielle d'une urine suivant la quantité de chlorure de sodium qui s'y trouve renfermée. En faisant état des correctifs proposés par M. DOUMER et par M. BARIÉTY dans leurs thèses, nous avons pu calculer qu'un abaissement de la tension superficielle des urines à 847 correspondait chez l'un de nos malades à une quantité bien minime de sels biliaires, 0 gr. 10 par litre tout au plus. Dans ces conditions, on ne saurait s'étonner que la réaction de Meillère, dont la limite de sensibilité est précisément de 0 gr. 10 par litre, soit impuissante à mettre en évidence le noyau cholalique dans les échantillons d'urines qui donnent

chez le même sujet des tensions comprises entre 850 et 950.

De tous ces faits, nous retiendrons le contraste qui existe entre la forte dose des sels biliaires que nous avons injectés et le faible degré de l'élimination apparente de ces éléments dans les urines durant le nycthémère consécutif.

CHAPITRE III

ELIMINATION DES SELS BILIAIRES PAR LA BILE

ETUDE COMPARATIVE

DE DIFFERENTS CHOLAGOGUES

C'est en grande partie à la faveur de l'émonctoire hépatique que s'éliminent les sels biliaires introduits dans la circulation. Et déjà la physiologie normale nous le laisse entrevoir puisque le cholédoque d'un sujet sain déverse quotidiennement dans l'intestin jusqu'à 15 gr. de sels biliaires par litre de bile alors que les méthodes chimiques de dosage ne permettent pas de déceler la moindre trace de ces éléments dans le sérum sanguin, dans les urines et dans les tissus.

Il nous a paru intéressant d'étudier cette élimination biliaire du point de vue expérimental et du point de vue thérapeutique en comparant l'action de sels biliaires injectés dans les veines du chien à celle des autres cholagogues.

HISTORIQUE

Voici longtemps déjà que de nombreux expérimentateurs ont essayé de préciser l'action des diverses substances capables d'augmenter l'excrétion de la bile.

FREDRICH, l'un des premiers, avait montré que l'injection sous-cutanée de bile de bœuf pratiquée chez le chien faisait apparaître dans les urines une grande quantité de pigments biliaires.

KUHNE, en 1858, fournit l'interprétation de ce phénomène. Ces pigments biliaires traduisent pour une part l'excrétion de la bilirubine que l'on a injectée expérimentalement. Mais ce n'est point-là leur seule origine. Ils dérivent dans une large mesure de l'hémoglobine du chien qui a été soumis à cette expérience, les globules rouges de cet animal ayant été partiellement détruits par les sels biliaires renfermés dans la bile de bœuf injectée.

Ce fut donc en étudiant le problème de la biligénie pigmentaire que l'on fut d'abord conduit à envisager le rôle des sels biliaires dans la biligénie. Les glyco-taurocholates apparurent ainsi comme des substances hémolytiques dont les effets sur les globules rouges étaient absolu-

ment comparables à ceux de l'eau distillée (Max HERMANN, 1859) et de toute la série des substances hémolytiques que LEYDEN et l'école allemande injectèrent par la suite.

L'expérience se précisa lorsqu'on opéra sur des chiens porteurs d'une fistule biliaire incomplète permanente dans le but de démontrer que les pigments biliaires se formaient en dehors du foie. Les noms de VON TARCHANOFF et de VOSSIUS restent attachés à cette étude.

Jusqu'alors il n'avait guère été question du pouvoir cholagogue des sels biliaires.

ROHRIG en 1873, fut l'un des premiers à étudier l'effet des cholagogues sur le chien porteur d'une fistule biliaire permanente. Les injections de bile figurent au premier plan dans ses expériences. Ses résultats ne furent pas confirmés en 1886 par RUTHERFORD qui injectait directement dans le duodénum les substances qu'il voulait étudier. C'est ainsi que ce dernier auteur n'attribue aucun effet cholagogue à la bile. Il croit même le démontrer implicitement en prenant ce liquide mélangé à l'eau comme excipient des substances médicamenteuses qu'il expérimente.

Mais on ne tarde pas à revenir sur l'erreur de RUTHERFORD. Tout en faisant la critique des travaux de ROHRIG, BALDI en 1883, PASCHKIS en 1884 avaient déjà reconnu que les sels de la bile exerçaient une action constante sur la sécrétion du foie. D'autre part l'important mémoire de PRÉVOST et BINET en 1888 devait bientôt mettre au point une série de problèmes jusqu'alors à peine esquissés. Il n'est pas sans intérêt de rappeler la technique et les conclusions de ces travaux. Sur des chiens endormis à

l'éther, PRÉVOST et BINET sectionnent le cholédoque entre deux ligatures et pratiquent une fistule vésiculaire permanente. La bile est recueillie par une canule durant un laps de temps dont ils établissent la moyenne de cinq minutes en cinq minutes. Les auteurs étudient ainsi la quantité de la bile excrétée chez le chien normal, l'influence des aliments solides et liquides, l'action de différentes substances médicamenteuses. Celles-ci sont classées en quatre groupe suivant les résultants obtenus. Nous ne retiendrons ici que les données intéressant les sels biliaires. Voici, entre autres expériences, quelques chiffres assez précis.

Un chien du poids de 6 kgs 300 ingère 40 cmc. de bile de porc. Le poids de la bile excrété pendant 5 minutes passe de 0 gr. 56 et 0 gr. 53 chiffres témoins à 1 gr. — 1 gr. et 1 gr. 10.

Trois jours après le même chien absorbe par la bouche 10 cm³. de bile de bœuf : le volume de la bile excrétée s'élève de 0 gr. 73 et 0 gr. 70 à 0 gr. 95 — 1 gr. 28 — 0 gr. 90 — 0 gr. 50.

Quatre jours plus tard on fait avaler à ce même animal 0 gr. 60 d'extrait de bile de bœuf dissous dans 10 cm³ d'eau tiède. Après l'absorption on recueille de cinq minutes en cinq minutes 1 gr. 05 — 1 gr. — 0 gr. 90 — 0 gr. 97 de bile au lieu de 0 gr. 60 et 0 gr. 52 chiffres témoins.

Nous ne saurions rapporter ici toutes les observations expérimentales de PRÉVOST et BINET. Retenons simplement les conclusions de ces auteurs ; ils considèrent la bile et ses composants comme les plus puissants des cholagogues.

Huit ans plus tard, en 1896, paraît le mémoire de STRADELMANN. Cet auteur confirme les conclusions des travaux de PRÉVOST et BINET et montre que l'action cholagogue de la bile est bien due aux acides glycocholique et taurocholique combinés aux sels de soude et formés dans le milieu intestinal alcalin. Sur des chiens porteurs d'une fistule biliaire permanente, les sels biliaires administrés par la bouche à la dose de 5 gr. provoquent vingt-quatre heures plus tard une augmentation de 100 pour 100 qui peut être maintenue lorsqu'on double la dose sans que l'animal traduise le moindre malaise. La majeure partie des glycocholates ingérés se retrouvent dans la bile de l'animal. STRADELMANN conclut lui aussi que les sels biliaires viennent en tête de tous les cholagogues quels qu'ils soient ; et ces conclusions sont acceptées par SCHIFF, SOKOLOFF, PLAFF, BALCH, ROTHLIN.

De nos jours trois importants mémoires méritent d'être soulignés dans cet historique : c'est celui de FOSTER, HOOPER et WHIPPLE en Amérique, et ce sont d'autre part les travaux de STEINMETZER, de BRUGSCH et HORSTERS en Allemagne.

FOSTER, HOOPER et WHIPPLE ont fait ingérer des sels biliaires à des chiens sous différentes formes, en nature, à l'état de taurine, d'acide cholique ou encore associés aux autres éléments de la bile. Les échantillons de bile témoins sont recueillis d'heure en heure, l'expérience se prolongeant pendant 6 à 8 heures consécutives. Comme leurs devanciers les auteurs notent dans leurs protocoles d'expérience que le flux biliaire tend à augmenter. Mais ce qui les intéresse surtout c'est d'étudier, grâce à une

méthode clinique dont il donnent par ailleurs le détail, l'élimination des acides biliaires dans les tubes témoins. La quantité de ces éléments s'accroît proportionnellement à la dose absorbée. Elle atteint son maximum dans les trois à quatre premières heures, 90 % des sels étant alors rejetés par la bile.

BRUGSCH de même que STEINMETZER opère sur des chiens porteurs d'une fistule duodénale et passe en revue une série de cholagogues parmi lesquels émerge l'atophan. Il laisse au second plan l'étude des sels biliaires sans infirmer à leur égard l'opinion de leurs devanciers.

*CRITIQUE DES EXPERIENCES ANTERIEURES
CONCERNANT L'ACTION CHOLAGOGUE
DES SELS BILIAIRES*

Les nombreux expérimentateurs dont nous venons de citer les travaux s'accordent à reconnaître l'action cholagogue des sels biliaires, mais à vrai dire ils n'apportent guère de précision sur l'étendue de leurs effets et sur la place qu'il convient de leur accorder en regard des autres cholagogues. On ne saurait s'en étonner lorsqu'on parcourt attentivement leurs protocoles opératoires. Toutes ces recherches sont passibles de nombreuses critiques.

1°) *Le choix de la fistule* tout d'abord. Il est bien certain que l'on ne peut sérieusement étudier un cholagogue en se servant d'une fistule duodénale. L'excrétion biliaire que provoquent les glycothaurocholates n'est pas assez importante pour qu'on laisse échapper une grande part de la bile dans l'intestin. BRUGSCH et STEINMETZER ne se sont

pas mis à l'abri de cette critique dans les travaux qu'ils ont poursuivis au cours de ces dernières années. Et la même remarque peut être adressée aux observateurs qui ont abouché la vésicule biliaire à la peau sans prendre au préalable la précaution de sectionner le cholédoque entre deux ligatures. C'est dire aussi que l'on ne peut aborder cette étude chez l'homme en se servant, à l'exemple de MM. Félix RAMOND, ZIZINE et BORESCO du tubage duodénal.

Restent deux méthodes pour recueillir la bile, la fistule cholédocienne après exclusion de la vésicule au moyen d'une ligature du canal cystique, et la fistule vésiculaire.

C'est ce dernier procédé qu'ont employé nombre d'expérimentateurs. Il peut être aisément réalisé grâce au dispositif de DASTRE mais il n'est pas sans inconvénient lorsque l'on envisage les suites opératoires. Au contact de l'enclave métallique des foyers de nécrose et de suppuration ne tardent pas à se produire ; l'animal infecté et privé de sa bile ne tarde pas à se cachectiser. c'est dire qu'au cours de ces recherches sur les cholagogues il est préférable de n'employer que des fistules extemporanées pour opérer sur des animaux vigoureux.

Nous avons le choix entre la fistule vésiculaire et la fistule cholédocienne. Sur l'animal anesthésié c'est cette dernière qui nous paraît de beaucoup la plus pratique. lorsque la canule introduite dans le cholédoque est convenablement orientée, elle permet de recueillir, sans en perdre la moindre trace, la totalité de la bile hépatique, alors que le drainage complet de la vésicule apparaît comme beaucoup plus délicat. Il ne semble pas que les expéri-

mentateurs aient eu recours au procédé de la fistule cholédocienne qui, croyons-nous, offre sur les méthodes précédentes des avantages incontestables.

2°) *Le mode d'administration du cholagogue.* — Non moins important est le mode d'administration de la substance médicamenteuse que l'on se propose d'étudier. Tous les observateurs ont eu recours à la voie buccale ; c'était logique mais c'était aussi compliquer le problème. En combien de temps la bile ou les sels biliaires parviennent-ils au foie lorsque l'animal les a absorbés par la bouche, nous l'ignorons. Et nous sommes quelque peu surpris lorsque PRÉVOST et BINET relatent dans leur mémoire que c'est durant les dix minutes consécutives à l'absorption que l'ont voit le poids de la bile excrété passer du simple au double. FORSTER, WHIPPLE et HOOPER ont compris le bien fondé de cette objection lorsqu'ils ont recueilli le volume de la bile d'heure en heure pendant cinq ou six heures consécutives. Ils constatent ainsi que sous l'effet des sels biliaires l'excrétion atteint son maximum dans les quatre première heures, 90 % des sels étant alors éliminés. Ces chiffres laissent entendre que le retard de l'absorption d'un cholagogue administré par voie buccale peut atteindre quatre heures. Tout porte à penser d'ailleurs que ce retard varie d'un animal à l'autre et cela n'est pas sans inconvénients lorsqu'on se propose de comparer les résultats entre eux. Nous montrerons plus loin, en relatant nos expériences personnelles qu'à la suite d'une injection intraveineuse de sels biliaires c'est toujours dans la demi-heure consécutive que l'excrétion atteint son maximum. Il y a donc lieu de s'affranchir des

difficultés d'interprétations que fait naître la barrière intestinale et c'est pour cette raison que, dans nos études comparatives sur les cholalogues, nous avons toujours donné la préférence à la voie intraveineuse comme mode d'administration de la substance dont nous recherchions les effets.

3°) *Les conditions d'observation* ont également leur importance. Il va de soi que l'animal doit être à jeun depuis la veille au soir et c'est là une raison de plus pour ne pas prolonger indéfiniment l'expérience en administrant le médicament par la bouche. Certains penseront peut-être qu'il vaut mieux ne pas recourir aux anesthésiques qui ont tous une action plus ou moins nocive sur la cellule du foie et par là même sur l'excrétion biliaire. Sans doute, si l'on dispose d'un chien porteur d'une fistule biliaire permanente, le ballonnet appendu à la canule de DASTRE se prêtant fort bien à la récolte de la bile. Mais nous avons vu les graves inconvénients de cette fistule et nous avons dit plus haut que, s'il fallait faire un cathétérisme des voies biliaires, si paradoxal que cela puisse paraître de prime abord, il était plus facile de recueillir la totalité de la bile par une canule en verre placée dans le cholédoque qu'au moyen d'un cathéter introduit dans la vésicule.

Mais, nous dira-t-on, pour établir une fistule cholédocienne temporaire vous êtes obligés d'anesthésier au préalable l'animal. Certes, et nous pouvons le faire aujourd'hui grâce à la chloralose dans des conditions toutes différentes de celles qu'ont connues nos devanciers lorsqu'ils employaient tour à tour l'éther, le chloroforme ou

l'atropine morphine. La chloralose ne tarit point la sécrétion hépatique de la bile, bien au contraire, elle semble l'accroître dans l'heure qui suit l'injection. Mais cette action n'est que de courte durée et nous avons à l'heure actuelle pratiqué un nombre d'expériences suffisant pour dire que deux heures après l'injection intraveineuse de chloralose le volume de la bile se trouve stabilisé à des chiffres que l'on peut retenir comme des chiffres témoins.

Cet ensemble de critiques nous a fait adopter la technique que nous allons maintenant exposer. Nous pratiquons sur nos animaux anesthésiés à la chloralose une fistule cholédocienne temporaire après exclusion de la vésicule au moyen d'une ligature du canal cystique. C'est le procédé que MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD ont préconisé en 1912 dans leur expériences sur la biligénie pigmentaire consécutive aux injections intraveineuses d'hémoglobine. Nous pensons avec ces auteurs qu'il est beaucoup plus simple de renouveler avant chaque expérience un acte chirurgical sur un chien neuf, vigoureux que d'avoir un seul animal porteur d'une fistule vésiculaire permanente exposé aux inconvénients multiples d'une plaie qui suppure et d'une cachexie qui ne cesse de progresser.

ETUDE EXPERIMENTALE DES CHOLAGOGUES

TECHNIQUE PERSONNELLE

Nos animaux ont été opérés le matin entre 11 heures et midi, tous strictement à jeun depuis la veille au soir. Pour chacun d'eux l'anesthésie a été effectuée à la chlo-

ralose à la dose de 0 gr. 10 par kg. Voici les grandes lignes de l'opération.

On pratique une laparatomie médiane. La région sous-hépatique étant découverte on saisit la vésicule biliaire avec une pince et on l'attire de façon à pouvoir placer une ligature solide sur le cystique : la vésicule est ainsi exclue.

On extériorise ensuite le duodénum pour découvrir le cholédoque. On dégage ce dernier le plus près possible de son embouchure intestinale. On le charge sur une sonde cannelée et, au bistouri, on incise légèrement sa paroi antérieure. Par la plaie cholédocienne on introduit une canule en verre recourbée à angle droit. Il faut alors fixer la canule en recherchant la position idéale pour tendre la cholédoque sans lui imprimer de torsion sur son axe : c'est là une question de doigté et de patience. L'attitude favorable étant reconnue par l'abondance du flux bilieux, il ne reste plus qu'à maintenir la canule dans sa position définitive par un fil de catgut qui, prenant point d'appui sur l'embouchure du cholédoque, le fixe définitivement au plan musculaire de la paroi.

L'intervention bien conduite est rapidement terminée. Il suffit dès lors de recueillir dans des tubes gradués la bile excrétée par la canule.

Pendant toute la durée de nos expériences, nous avons prélevé la bile de demi-heure en demi-heure et toutes nos recherches concernant le volume, la quantité des pigments ou des sels excrétés, portent sur des quantités de bile émises pendant trente minutes.

Une cause d'erreur devait être cependant évitée, à savoir celle qui peut être en rapport avec l'action cholagogue possible de la chloralose. Pour la prévenir, nous n'avons jamais recueilli notre premier échantillon de bile moins de deux heures après l'injection de l'anesthésique.

Avant l'administration de la substance à étudier, nous avons toujours prélevé deux ou trois tubes témoins d'une demi-heure chacun.

Ainsi placés dans des conditions de jeûne sensiblement identiques, opérés à la même heure et avec une technique toujours la même, ayant reçu proportionnellement à leur poids la même dose de chloralose, nos animaux d'expérience ne pouvaient que donner des résultats sensiblement comparables.

Dans chacune de nos expériences, nos recherches ont porté sur l'action que pouvaient avoir les sels biliaires injectés dans le sang circulant sur :

le volume de la bile excrétée ;	} éliminés	
la quantité de sels ;		} par
la quantité de pigments		

accessoirement sur la quantité de cholestérine biliaire et sanguine.

Pour les sels et les pigments, nous avons étudié leur élimination en la rapportant successivement à un cm³ et au volume de la bile excrétée durant une demi-heure. Leur teneur par cm³ constitue ce que nous avons appelé la concentration saline et la concentration pigmentaire.

Nous avons effectué le dosage des pigments à l'aide de la méthode colorimétrique en décernant arbitrairement au premier échantillon examiné la valeur, et en lui comparant les autres tubes.

Pour les sels, nous avons choisi la méthode stalagmométrique bien qu'elle n'apporte pas la rigueur absolue d'une détermination pondérale. Cependant, ainsi que l'ont montré MM. CHABROL, BÉNARD et GAMBILLARD, cette technique permet des évaluations assez précises dans le liquide biliaire étant donné que les sels figurent dans ce milieu en quantité considérable par rapport aux autres substances qui sont susceptibles d'en abaisser la tension superficielle. Le rôle de ces substances dénivellantes est même annihilé quand on prend soin de diluer la bile de 25 à 50 fois son volume dans de l'eau distillée. Cette précaution est par ailleurs indispensable si l'on veut graduer les abaissements de tension superficielle imputables aux sels biliaires. Il suffit pour s'en rendre compte de jeter un coup d'œil sur la courbe ci-jointe montrant les variations qu'impriment à la tension superficielle différentes solutions de taurocholate de soude dans de l'eau distillée (v. fig. n° 3).

Pour que les chiffres de dosage soient comparables entre eux, il faut opérer sur des dilutions de bile ayant une tension de l'ordre de 850 qui corresponde à la partie rectiligne de la courbe et non pas à son segment incurvé. Voilà pourquoi une dilution préalable de la bile à 1/50^e est indispensable dans ces recherches.

La dilution ayant été effectuée, il nous suffit de compter le nombre de gouttes au compte-gouttes de Duclaux

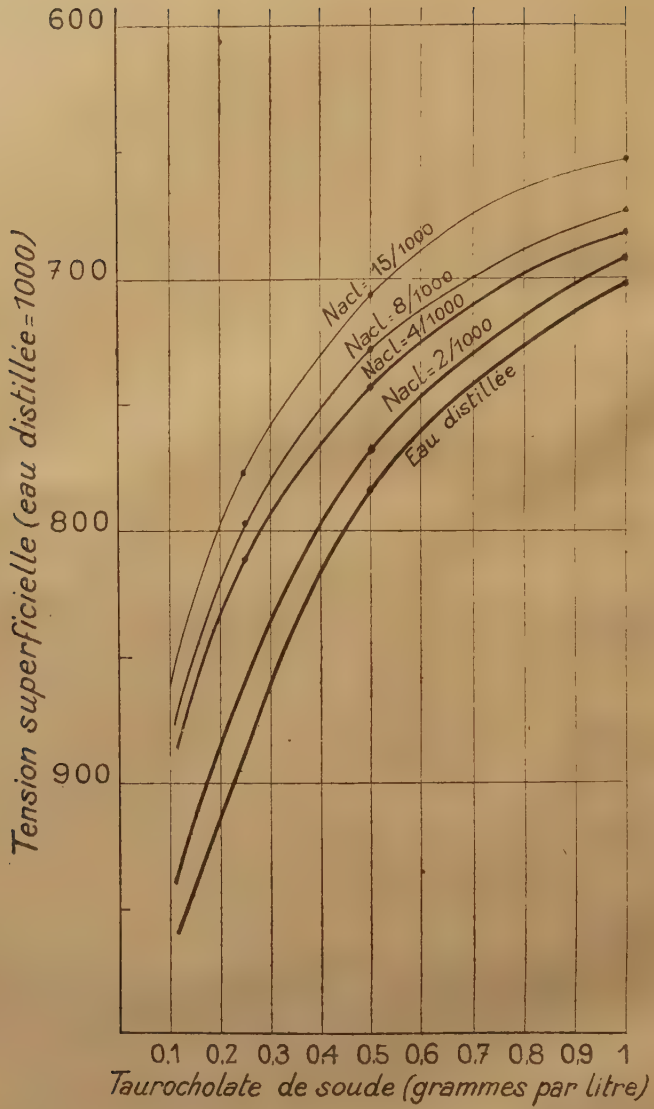


Fig. 3. — Courbes des variations de la tension superficielle en fonction du taurocholate de soude et du chlorure de sodium.

Emprunté à la Thèse de M. Bariéty.

et, par le calcul classique : Tension superficielle
$$= \frac{1.000 \times A \times D}{N} (1),$$
 d'apprécier la tension superfi-

cielle. En nous reportant à la courbe précédente, il nous est facile de noter à quelle quantité de sels en solution dans de l'eau distillée correspond cette tension superficielle. Il ne reste plus qu'à multiplier par 50 le taux de la dilution, pour obtenir approximativement la quantité de taurocholate contenue dans un litre de bile (on sait que la bile de chien ne contient pas de glycocholate).

Comme on le voit, au cours de ces dosages, nous n'avons pas cherché à obtenir la *valeur absolue* de la quantité de pigments ou de sels biliaires qui étaient renfermés dans la bile excrétée. Nos résultats *n'offrent qu'un intérêt comparatif*. Nous nous sommes proposés simplement de préciser si, à la suite d'une injection de sels biliaires, la quantité de pigments ou de sels doublait ou quintuplait et s'il en était de même en faisant appel à d'autres cholagogues. Voilà le seul but que nous ayons envisagé au cours de ces dosages.

(1) 1.000 représente conventionnellement la tension superficielle de l'eau distillée ;

A, le nombre de gouttes que donne l'appareil avec l'eau distillée ;

N, le nombre de gouttes qu'il fournit avec la bile examinée ;

D, la densité de la bile.

Nous posons en principe que la densité de cette bile diluée est voisine de 1.

ETUDE EXPERIMENTALE DES CHOLAGOGUES

RESULTATS PERSONNELS

I) Action cholagogue des sels biliaires

C'est à la faveur de ces différentes techniques que nous avons étudié l'action cholagogue des sels biliaires. Nous avons injecté ces substances à des doses comprises entre 0 gr. 50 et 1 gr. 50 à des chiens dont le poids variait de 15 à 20 kilogs. Les sels étaient dissous extemporanément dans dix cc. de sérum physiologique et la solution poussée lentement dans une veine saphène.

a) *Volume de la bile excrétée.* — A la suite de chaque injection chez tous nos animaux, au nombre de six, nous avons noté un accroissement rapide et quasi immédiat, en l'espace d'une demi-heure, du volume de la bile excrétée. Son importance a naturellement varié.

L'excrétion la plus abondante nous fut donnée par un chien du poids de 20 kgs, qui avait reçu 1 gr. 50 de sels biliaires. Immédiatement à la suite de cette injection, nous vîmes le volume s'élever de 3 cm³ 5, chiffres témoins, pour atteindre dans la 1/2 heure suivante 14 cc. Ce fut l'apogée de la courbe. Celle-ci retomba, dans la demi-heure suivante, à 9 cc. puis à 5 cc., suivant le rythme que traduit notre graphique n° 4.

Un autre chien du poids de 17 kgs, reçoit une dose de 1 gr. de sels et élimine dans la 1/2 heure qui suit l'injection 8 cc, au lieu de 3 et 2 cc. ; il se maintient pendant

5 demi-heures consécutives aux environs de 8 cc. après un abaissement passager.

Les fluctuations du volume de la bile passent donc du simple au triple ou même au quadruple à la suite d'une injection intraveineuse de sels biliaires.

Et il n'est pas douteux d'ailleurs qu'il existe une corrélation entre la dose de sels injectée et le volume de la bile excrétée, toutes proportions gardées du poids de l'animal.

C'est ainsi que notre chien n° 2 passe de 5 cc. 25 à 8 cc. pour une dose de 0 gr. 50, et de 5 cc. à 11 cc. pour une dose de 1 gr.

b) Excrétion des sels biliaires. — Si l'on envisage l'excrétion des sels biliaires par rapport à chaque cc. de bile éliminée, nous voyons que son taux est considérable et qu'il dépasse toujours dans d'importantes limites les quantités que l'on peut noter sur les tubes témoins. C'est ainsi que la tension superficielle de la bile diluée au 1/50^e tombe de 840 à 769 chez notre chien n° 9, de 892 à 781 chez le chien n° 6. Si l'on exprime en taurocholate de soude ces dénivelllements, on note qu'ils correspondent à des variations par litre de bile de l'ordre de 17 gr. 5 à 30 gr. pour le chien n° 9, et de 11 gr. 5 à 22 gr. 5 pour le chien n° 6.

En d'autres termes, chez tous nos animaux, il se produit, comme on pouvait le prévoir, une très forte concentration saline de la bile excrétée à la suite d'une injection intraveineuse de sels biliaires. Cette excrétion anormale de sels s'accroît encore lorsqu'on envisage le volu-

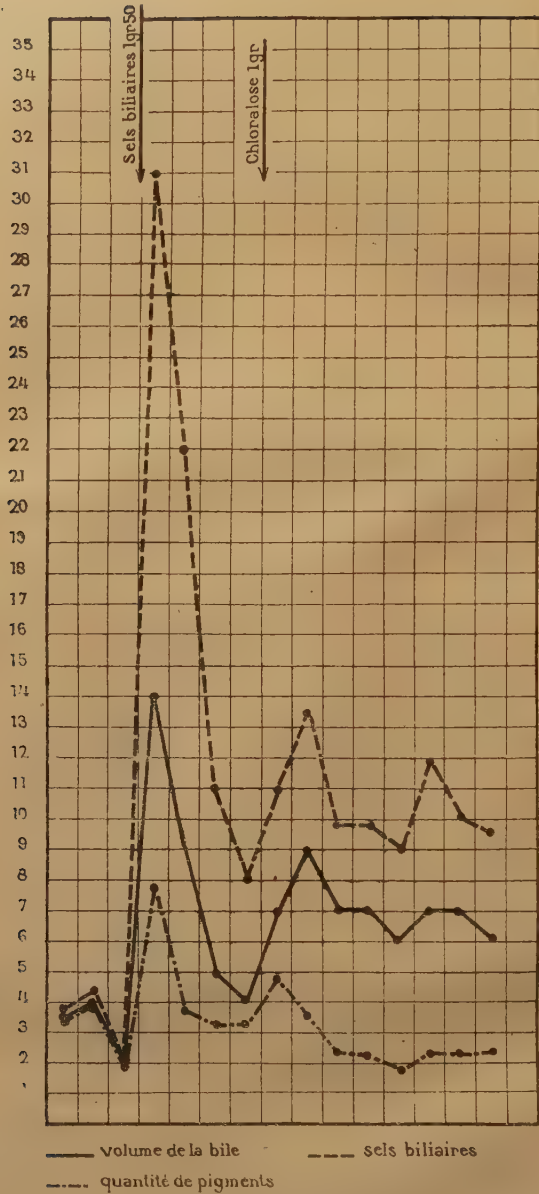


Fig. 4. — Action cholérétique des sels biliaires injectés par voie veineuse à la dose de 1 gr. 50 chez un chien de 20 kilogrammes,

me total de la bile excrétée durant la 1/2 heure qui suit l'injection : les résultats précédents se trouvent alors multipliés par 2 ou 3 suivant que le volume de la bile a doublé ou triplé. Dans l'ensemble, on peut voir l'excrétion des sels quintupler et même presque décupler à la suite d'une injection. Il va de soi qu'ici encore, nous retrouvons l'influence de la dose injectée, notre chien n°2 éliminant 13 cgs de sels dans la demi-heure qui suit l'injection de 0 gr. 50, et 21 cgs à la suite d'une injection de 1 gr.

e) *Excrétion pigmentaire.* — En ce qui concerne l'excrétion des pigments, nous sommes loin de noter des variations comparables. La teneur en bilirubine reste sensiblement la même dans chaque cc. de bile, parfois même elle diminue, si bien que lorsqu'on la rapporte au volume de la bile excrétée, c'est tout au plus des variations du simple au double que l'on note.

Retenons au passage ces faibles modifications de l'excrétion pigmentaire. Elle nous prouvent que l'action hémolytique des sels biliaires, injectés cependant à des doses considérables, au taux de 0 gr. 075 par kg, ne joue qu'une rôle secondaire dans ces expériences. Certes, plusieurs de nos animaux ont eu de l'hémoglobinhémie et de l'hémoglobinurie ; cependant nous n'avons pas eu le reflet de la destruction globulaire dans la bile cholédocienne. L'hémoglobinhémie ainsi provoquée n'a pas entraîné dans les premières heures une hyperbiligénie pigmentaire appréciable.

Et, à cet égard, il n'est pas sans intérêt de rappo-

cher nos courbes de celles qui ont été publiées en 1912 par MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD. En injectant à des chiens par kg d'animal 12 cc. 1/2 d'une solution

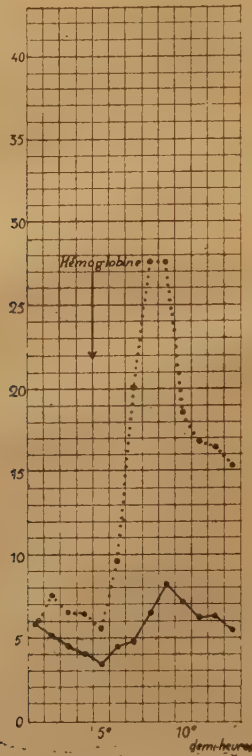


Fig. 5.— Injection intraveineuse d'hémoglobine à un chien de 19 kilogr. (MM. Gilbert, Chabrol et Bénard).

——— Volume de bile excrété par demi-heure.

..... Quantité de pigments biliaires par rapport au volume de bile excrétée.

d'hémoglobine à 2 %, ces auteurs ont vu 1 h. 1/2 après l'injection que le volume de la bile restait sensiblement le même qu'avant l'expérience.

Nous sommes loin d'observer un résultat comparable

avec les sels biliaires, c'est le phénomène inverse que nous notons ici: le volume de la bile peut tripler après une injection de sels, mais l'excrétion pigmentaire reste sensiblement la même qu'avant la piqûre. Si les sels biliaires ont un retentissement sur la biligénie pigmentaire en déterminant de l'hyperhémolyse, ce n'est pas immédiatement, dans la première heure, que l'on en cherchera les effets, c'est beaucoup plus tard, et l'on conçoit que cette action hémolytique dépende en grande partie de la dose injectée.

d) *Excrétion de la cholestérine.* — Sur plusieurs de nos animaux, nous avons dosé le taux de la cholestérine de la bile et du sérum sanguin, à différents stades de nos expériences. Les chiffres que nous avons obtenus sont assez concordants: aussi bien dans le sérum sanguin que dans la bile cholédocienne, la teneur en cholestérine tend à baisser à mesure que l'expérience se prolonge. La diminution de la cholestérine est fort appréciable puisque, chez le chien n° 6 par exemple, nous notons une chute de 0 gr. 82 à 0 gr. 66.

Dans la bile cholédocienne, les mêmes phénomènes se retrouvent, le taux de la cholestérine s'abaisse de 0 gr. 26 avant la piqûre à 0 gr. 16 et 0 gr. 14 huit heures après l'injection.

Ces derniers chiffres rapportés à un litre de bile paraissent considérables. Cependant, l'excrétion de la cholestérine biliaire est à la vérité fort minime si l'on veut bien se rappeler que, durant ces expériences prolongées

pendant 7 ou 8 heures, nos animaux ont tout au plus excrété une quantité totale de 80 à 90 cc. de bile.

Dès lors, comment interpréter les variations importantes de la cholestérine sanguine que nous avons notées ? Remarquons à ce propos que ce n'est point la simple déperdition de la cholestérine biliaire qui peut interpréter la baisse de la cholestérine sanguine. On peut trouver dans ces expériences un argument de plus pour démontrer les relations étroites qui existent entre les sels biliaires et la cholestérine par l'intermédiaire de leur noyau commun, l'acide cholalique. Pour comprendre la diminution de la cholestérine sanguine, il faut se rappeler qu'il se produisait chez nos animaux une déperdition non seulement de cholestérine mais aussi de sels biliaires ; et il faut également ne pas oublier que la provision de sels biliaires dont dispose l'organisme est une provision limitée, ces éléments ayant un cycle entéro-hépatique, qui se trouvait précisément rompu dans nos expériences.

II) Action comparée des sels biliaires et d'autres cholagogues

Après avoir étudié les modifications qu'une injection intraveineuse de sels biliaires imprimait à l'excrétion de la bile, il nous paru intéressant de comparer l'action de ces substances à celle de différents cholagogues.

Le *salicylate de soude* a lui aussi élevé le volume de la bile excrétée, le faisant passer de 4 cc. à 6 cc. 2, puis à 5 cc. 5, et à 7 cc. pour une injection interveineuse de 1 gr. chez un chien de 14 kgr. Dans une seconde expé-

rience, le volume de la bile a oscillé selon des chiffres comparables, passant de 8 cc. à 11 cc. en l'espace d'une demi-heure.

Comme on le voit, cette action cholalogue est plus faible que celle obtenue avec les sels biliaires qui sont susceptibles, de tripler au moins le volume de la bile. Les différences s'accroissent encore lorsqu'on envisage l'excrétion saline. Le salicylate de soude ne donne pas de variations dans la tension superficielle de 1 cc. de bile excrétée avant ou après l'expérience. Les différences que l'on observe sont fonction du volume du liquide excrété.

Les mêmes remarques peuvent s'appliquer à l'étude de l'excrétion pigmentaire.

On sait d'ailleurs que l'action cholalogue du salicylate de soude est fort discutée. Pour RUTHERFORD, LEWASCHEW, PRÉVOST et BINET, ce serait un agent de sécrétion biliaire de premier ordre. Mais RENATO DE UNNO s'est élevé récemment contre cette affirmation : le salicylate de soude n'agirait qu'à doses considérables et serait tout au plus capable de doubler le volume de la bile. C'est cet ordre de variations que nous avons enregistré.

L'Acétyl salicylique. — Autrement dit l'Aspirine ne nous a point paru modifier l'excrétion quantitative de la bile dans la seule expérience où nous l'avons éprouvé à la dose de 1 gr. pour un chien de 22 kgs.

Il est un cholalogue qui a particulièrement retenu notre attention par la constance de ses effets ; nous voulons parler de l'*atophan*.

Nous l'avons injecté à des chiens de poids sensiblement différents et toujours à la dose de 1 gr. dans

10 cc. d'eau additionnée de bicarbonate de soude pour obtenir sa solubilité. Il peut être nécessaire de chauffer légèrement pour que la dissolution soit parfaite.

Chez tous nos animaux nous avons obtenu une réponse immédiate après l'injection comme en témoignent notre courbe n° 6. La quantité de bile excrétée s'accroît sous l'appel de ce cholagogue dans des proportions vraiment étonnantes, de 3 cc. à 14 et 19 cc. par exemple, comme chez notre chien n° 5. Ce flux biliaire a pour corollaire une forte excrétion pigmentaire et saline.

Ici cependant apparaissent des différences notables entre l'action des sels biliaires et celle de l'atophan. L'atophan, pas plus que le salicylate de soude, n'augmente la concentration saline. La tension superficielle de chaque cc. de bile excrétée tend à s'élever à la suite d'une injection d'atophan alors qu'elle baisse dans des proportions considérables lorsque l'animal a reçu des sels biliaires dans ses veines. En fait, si les chiens soumis à l'action de l'atophan semblent éliminer par leur bile une quantité importante de sels biliaires, c'est au volume considérable de bile excrétée qu'ils doivent cette élimination et non point à la concentration de cette bile en sels par cc.

Et ici encore, comme pour l'acide salicylique, la même remarque s'applique à l'étude de l'excrétion pigmentaire.

Les sels de Vichy injectés à l'état frais à la dose de 1 à 2 grs. pour un chien de 16 kgs se sont manifestés avec un pouvoir cholagogue sensiblement différent de celui des sels biliaires. La réponse n'a pas été immédiate, dans la demi-heure qui suivit l'injection. Il a fallu attendre

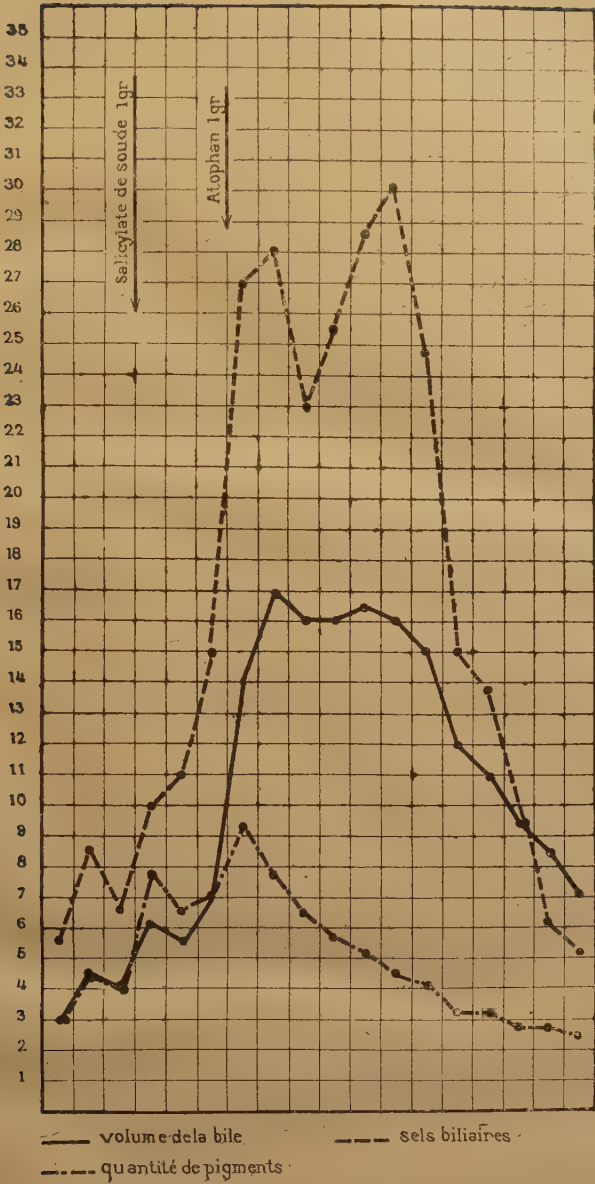


Fig. 6. — Action de l'atophan injecté par voie veineuse à la dose de 1 gramme chez un chien de 14 kilogrammes.

plus d'une heure pour voir le volume de la bile doubler, s'élevant de 5 à 11 cc.

Cet effet cholagogue s'est par contre maintenu d'une façon régulière pendant près de 3 heures, la courbe formant un véritable plateau autour de 10 à 11 cc. A la huitième demi-heure, nous voyons l'effet cholagogue cesser brusquement, le volume de la bile tombant de 10 à 5 cc.

L'excrétion saline nous a paru plus importante sous l'effet des sels de Vichy que sous l'action de l'atophan. Après l'injection, chaque cc. de bile avait une tension superficielle plus basse que les échantillons témoins. C'était bien là l'effet d'une excrétion abondante de sels biliaires car nous avons pu reconnaître parallèlement que les sels de Vichy dissous au 1/50^e dans de l'eau distillée ne modifiaient point par eux-mêmes la tension superficielle.

L'excrétion pigmentaire par contre ne s'est point accrue dans des proportions comparables.

Nous croyons devoir souligner dans l'observation expérimentale de notre chien n° 10 cette action cholagogue tardive des sels biliaires et de l'atophan. Peut-être laisse-t-elle entrevoir que le mode d'action de ces divers cholérétiques n'est point comparable. A la lecture de nos courbes, on est en droit de penser que les sels biliaires et l'atophan agissent directement sur la cellule du foie pour donner à l'excrétion de la bile immédiatement son apogée. L'action du sel de Vichy qui est plus tardive semble nécessiter une sorte d'incubation. Peut-être faut-il attendre, pour qu'elle se manifeste, que le sel se soit éliminé par voie gastro-intestinale mettant en branle la secrétine

ou tout autre ferment susceptible d'activer l'excrétion de la bile. On peut se poser cette question connaissant l'action élective des sels de Vichy sur la sécrétion digestive.

Les mêmes remarques s'appliquent sans doute à l'action du *bicarbonate de soude*. Ce dernier injecté à la dose de 5 grammes à un chien de 19 kgs ne nous a pas paru avoir d'effet immédiat sur la sécrétion de la bile.

Le *chlorure de magnésium* injecté par voie intraveineuse nous a donné des résultats intéressants.

A la dose de 7 cgs 5 par kg de poids, il ne s'est pas montré doué des propriétés cholagogues que lui avait reconnu LABORDE lorsqu'il injectait des doses considérables et obtenait rapidement la mort de l'animal au milieu de phénomènes convulsifs. Sur un de nos chiens, du poids de 15 kgs, une injection de 1 gr. de chlorure de magnésium s'influença en rien l'excrétion biliaire qui demeura aux environs de 2 cc. chiffres témoins.

Il n'en est pas ainsi lorsque l'on a recours à de très faibles doses. Chez un animal du poids de 20 kgs, une injection de 0 gr. 15 de chlorure de magnésium double le volume de la bile qui, dans les demi-heures suivantes, s'élève de 4 cc. à 5 cc., chiffres témoins, pour monter à 8 cc. 1/2; 11 cc. 8 cc. 1/2, et retomber ensuite à 4 cc., 4 cc. 1/2, 5 cc.

Parallèlement la tension superficielle de la bile diluée au 1/50^e s'abaisse dans des proportions considérables. Cet abaissement de la tension superficielle nous paraît devoir être attribué à l'élimination exagérée de sels biliaires car nous avons reconnu in vitro que la tension superficielle

d'une solution de 1 gr. par 1.000 de chlorure de magnésium ne différerait en rien de celle de l'eau distillée.

Ces données sont d'ailleurs conformes à une expérience de MM. CARNOT et GAEHLINGER qui signalent l'action cholagogue du chlorure de magnésium à la dose de

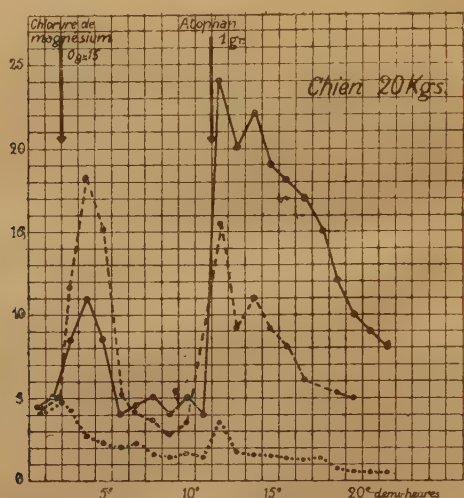


Fig. 7.— Injections intraveineuses de 15 cgr. de chlorure de magnésium et de 1 gr. d'atophan chez un chien de 20 kilog.

— Volume de la bile excrétée.

..... Quantité de pigments par rapport au volume de la bile excrétée.

- - - - Quantité de sels biliaires par rapport au volume de la bile excrétée.

0 gr. 15 par voie sous cutanée. L'action cholagogue du chlorure de magnésium est donc indéniable. Elle est cependant bien faible lorsqu'on la compare à celle des sels biliaires ou de l'atophan.

Plus curieux peut-être, est le rôle du sulfate de magnésium que l'on considère couramment comme un cholago-

gue et qu'il n'est pas sans intérêt de rapprocher des sels biliaires à notre époque où on l'emploie en clinique dans l'épreuve dite de Meltzer Lyon. Il n'est point douteux qu'une injection intra-duodénale de sulfate de magnésie est assez souvent suivie d'une abondante excrétion de bile dont une part fortement colorée semble pouvoir être attribuée à la vésicule biliaire.

Tout autres sont les résultats quand on injecte par voie veineuse du sulfate de magnésie à la dose de 2 et 3 gr. chez des chiens de 10 à 12 kgs.

Il convient de noter tout d'abord que cette substance a une action nerveuse indiscutable et n'est point sans danger. Si l'on ne prend pas la précaution de pousser l'injection avec une certaine lenteur, on risque de tuer l'animal. Si ce dernier n'est plus sous l'effet de la chloralose, on peut avec le sulfate de magnésie obtenir une anesthésie partielle. Ces constatations expérimentales sont bien en accord avec les faits observés par les neurologistes qui ont mis à profit l'action sédative du sulfate de magnésium dans le traitement du tétanos et des chorées et qui ont aussi reconnu son efficacité en l'injectant par voie intrarachidienne pour calmer la céphalée des tumeurs cérébrales.

Mais il y a plus : lorsqu'on envisage son action sur la sécrétion biliaire, on note que, par voie intraveineuse, loin, d'être un cholagogue, le sulfate de magnésie à certaines doses entrave l'excrétion de la bile. C'est ce qui s'est produit chez nos chiens n° 7, 8 et 9. Le volume de la bile a baissé par exemple chez le chien 8, de 7 à 3 cc., chez le chien 9, de 11 à 3 cc. également, et chose

curieuse, chez l'un de nos animaux, tandis que l'excrétion biliaire venait à tarir, les pigments se concentraient en de telles proportions que cette bile raréfiée prenait la couleur d'une bile noirâtre, d'une véritable bile B ; ce n'était pas évidemment une bile vésiculaire puisque deux heures auparavant on avait pratiqué sur ce chien une ligature du canal cystique. Notons que cette concentration portait exclusivement sur la quantité de pigments et non point sur le taux des sels biliaires.

Nous signalons ces faits en passant, à titre documentaire. Ils ont un intérêt comparatif lorsqu'on oppose l'action des glycothaucholes à celle du sulfate de magnésie dans leur rôle cholagogue. Le sel biliaire, de même que l'atophan, paraît être un *cholérétique* qui augmente la sécrétion de la bile au sens propre du mot ; le sulfate de magnésie au contraire semble être un *faux cholagogue*. Il est possible qu'en relâchant le sphincter d'Oddi, il donne l'illusion de produire une excrétion abondante de bile, de même que le cathétérisme de l'urèthre en vidant la vessie semble momentanément conjurer une anurie toxique. Mais en fait, lorsqu'on serre de plus près le problème, en injectant ce sel par voie intraveineuse, on aperçoit qu'il tarit plus qu'il n'augmente la sécrétion de la bile. Et en notant que cette bile hépatique est souvent plus concentrée qu'avant l'injection, on est conduit à formuler quelques réserves sur la signification qu'il convient d'accorder en pratique à l'apparition de la bile noirâtre, de la bile B dans l'épreuve de Meetzer-Lyon. Cette bile B est assez souvent d'origine vésiculaire, nous n'en disconvenons point. Mais n'est-elle pas aussi

quelquefois d'origine hépatique ? Nos expériences le laissent entrevoir et comportent en tout cas cette règle de prudence sur laquelle MM. CHABROL et BÉNARD ont à maintes reprises insisté : pour que l'épreuve de Meltzer-Lyon ait de la valeur, pour que l'on soit en droit de dire que la bile B est bien d'origine vésiculaire, il faut que cette bile B noirâtre soit nettement encadrée par deux biles A et C de teinte beaucoup plus pâle. Nos expériences le prouvent, l'apparition de la bile C est indispensable pour que l'on puisse nettement préciser l'origine vésiculaire de la bile B riche en pigments qui succède à une injonction de sulfate de magnésie.

Action inhibitrice du sulfate de magnésie sur les sels biliaires. — Nous venons de voir que le sulfate de magnésie, loin de provoquer une hypersécrétion de la bile, ralentissait cette sécrétion lorsqu'on l'injectait dans les veines du chien à la dose de 0 gr. 15 par kilog.

Cela est vrai non seulement à l'état normal mais encore chez le chien soumis à l'action des cholérétiques puissants que sont les sels biliaires et l'atophan. Les deux expériences suivantes semblent en fournir la démonstration.

Notre chien n° 8 dont le poids est de 19 kgs reçoit une injection intraveineuse de 3 gr. de sulfate de magnésie. Le volume de sa bile qui était en moyenne de 7 cc. par demi-heure avant l'expérience tombe immédiatement à 3 cc. et se maintient à ce chiffre pendant 5 heures consécutives. Durant ce laps de temps, nous lui injectons du bicarbonate de soude, puis des sels biliaires à la dose de 1 gr. 50 : aucune modification ne se produit

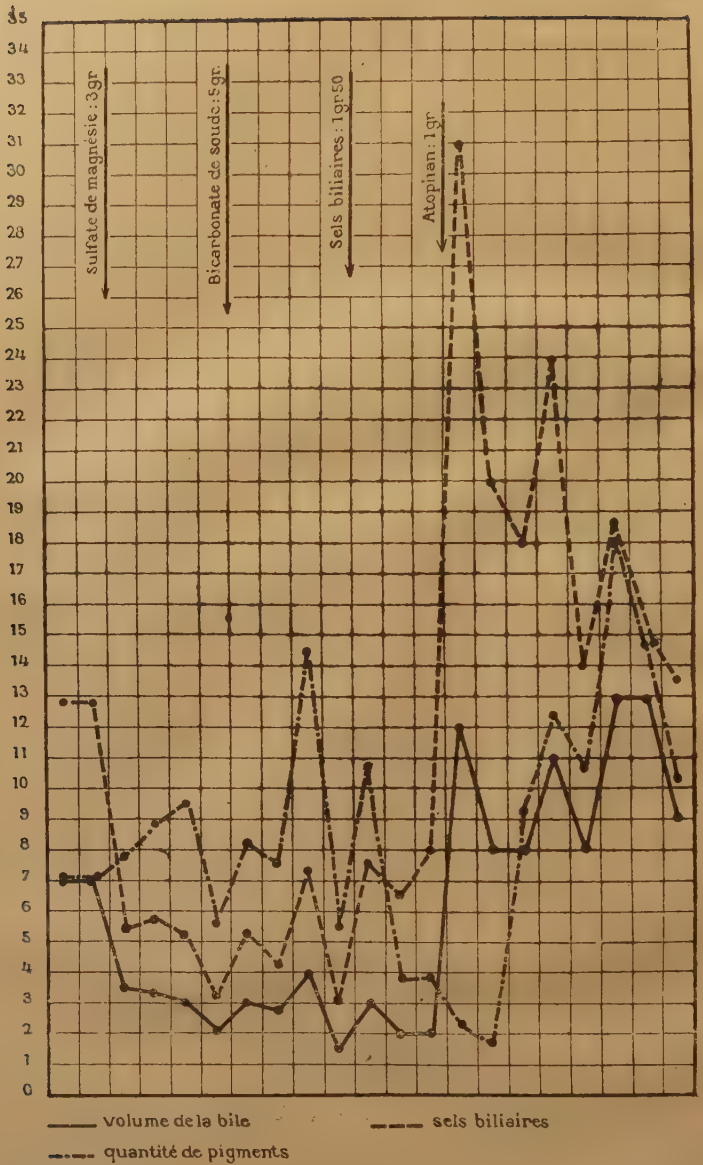


Fig. 8.— Action combinée du sulfate de magnésie, des sels biliaires et de l'atophan chez un chien de 19 kilogrammes.

dans la sécrétion de la bile. Le taux des pigments et des sels n'est pas non plus modifié : c'est seulement à la 5^e heure qu'une injection de 1 gr. d'atophan est suivie d'une réascension de la courbe, le volume de la bile remonte de 2 à 12 cc., le taux des sels de 8 à 31 ; celui des pigments s'élève par contre plus lentement.

Dans une deuxième expérience, notre chien n° 9 est soumis à l'action des sels biliaires (1 gr. pour un poids de 13 kgs) et il répond aussitôt suivant le mode habituel de nos courbes. Au bout d'une heure de sécrétion, nous lui injectons 2 grs de sulfate de magnésie. Immédiatement le volume de la bile tombe de 9 à 3 cc. et la quantité de sels de 26 à 7. Nous essayons alors de relever la courbe en injectant de l'atophan à la dose de 1 gr. une heure après l'administration du sulfate de magnésie. Nous n'obtenons qu'un résultat médiocre, le volume de la bile passe de 3 à 8cc., celui des sels de 6 à 12, le taux des pigments n'est pas modifié. Nous sommes loin d'obtenir les belles ascensions que nous donne à l'habitude une injection d'atophan.

Comme on le voit par ces deux expériences, le sulfate de magnésie à la dose de 0 gr. 15 par kgs de poids exerce une *action inhibitrice* non seulement sur la sécrétion biliaire normale mais aussi sur l'hypersécrétion que provoquent des cholagogues éprouvés comme l'atophan et les sels biliaires.

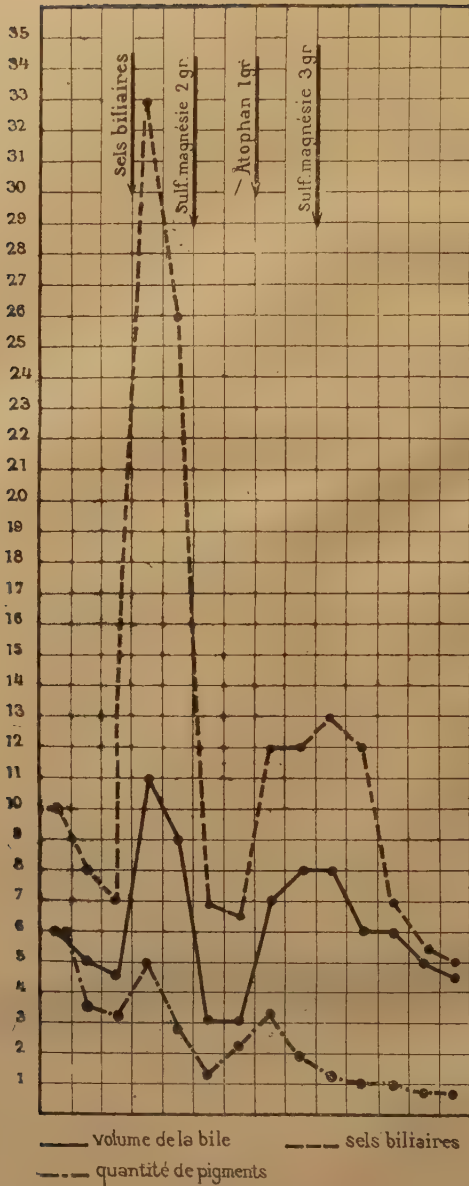


Fig. 9.— Action combinée des sels biliaires, du sulfate de magnésie et de l'atophan chez un chien de 13 kilogrammes.

DEUXIEME PARTIE

Etude Clinique

Les faits que nous avons observés nous permettent d'envisager des conclusions pratiques dont pourraient bénéficier à la fois le diagnostic et la thérapeutique.

DIAGNOSTIC DES AFFECTIONS HEPATIQUES PAR « L'EPREUVE DE LA CHOLEMIE PROVOQUÉE »

Lorsqu'on injecte dans les veines des sels biliaires en solution isotonique, on peut réaliser une cholémie expérimentale, pigmentaire et saline, dont l'évolution est étroitement subordonnée au fonctionnement de la glande hépatique.

La cholémie pigmentaire. — Nous avons vu dans notre étude expérimentale quelle était alors l'évolution de la cholémie pigmentaire:

Nous avons pu établir que le sérum sanguin d'adultes normaux, ne présentant pas de tare hépatique, conservait une coloration sensiblement identique avant et après

une injection intraveineuse de 2 grammes de sels biliaires.

Chez d'autres sujets, par contre, on observe une accentuation des plus nettes de la cholémie pigmentaire, surtout vers la 4^e heure après la piqure. Parmi ceux-ci, certains dont le foie était sensiblement normal avaient reçu une dose assez considérable de sels, 3 à 4 grammes en moyenne ; d'autres semblaient nettement atteints d'une affection hépatique. Dans le bocal d'urines, nous eûmes le reflet de cette cholémie pigmentaire sous les traits d'une urobilinurie passagère.

Nous avons discuté par ailleurs la genèse de cette cholémie : faut-il l'interpréter comme le témoin d'une déficience passagère du foie sous l'effet des sels biliaires ? Ne dépend-elle point dans une certaine mesure de l'hémoglobinhémie que ces substances ont pu engendrer ? Peu importe. Retenons simplement qu'elle est conditionnée dans une large mesure par l'état fonctionnel de l'émonctoire hépatique.

La cholémie saline. — C'est également de l'état de l'émonctoire hépatique que dépend l'élimination plus ou moins prolongée des sels biliaires par les urines. Nous avons distingué à cet égard, dans la première partie de ce travail, deux types d'élimination :

1^o les éliminations brusques, immédiates, et de courte durée qui ne dépassent point un laps de temps de 24 heures chez les sujets normaux.

2^o les éliminations prolongées durant lesquelles la

tension superficielle des urines reste basse durant 72 et même 96 heures.

La durée de ces éliminations ne dépend pas seulement de la dose injectée. Elle est subordonnée en grande part à l'état fonctionnel du foie. Nous avons pu le constater chez plusieurs cirrhotiques dont les urines conservèrent pendant quatre jours une tension superficielle remarquablement basse à la suite d'une injection intraveineuse de sels biliaires à la dose moyenne de 2 à 3 grammes, comme en témoigne notre courbe n° 2.

Applications pratiques : l'épreuve de la cholémie provoquée. — C'est à la faveur de ces données cliniques et expérimentales que l'on peut concevoir en pratique « l'épreuve de la cholémie provoquée » :

Les sels biliaires sont injectés dans les veines à la dose moyenne de trois à cinq centigrammes par kilogramme de poids.

L'évolution de la cholémie saline se juge fort simplement : il suffit de mesurer la tension superficielle des urines des 24 heures au moyen du compte-gouttes de Duclaux pendant trois ou quatre jours avant et après la piqûre. Cette recherche quotidienne peut être faite en quatre à cinq minutes. Il va de soi que l'épreuve n'a point de raison d'être chez les sujets dont la tension superficielle des urines est inférieure au chiffre de 850. Une statistique de MM. GILBERT, CHABROL et BÉNARD montre en effet que des urines ayant une tension superficielle inférieure à ce chiffre répondent dans 90 % des cas à une affection du foie ou des voies biliaires.

Si la tension superficielle reste basse pendant plusieurs jours après l'injection, c'est que l'émonctoire hépatique a manqué à sa tâche éliminatrice. Le facteur rénal ne semble jouer qu'un rôle très accessoire dans le retard de l'élimination des sels biliaires, ainsi que nous avons pu le constater chez plusieurs brightiques du service d'Ivry. Pas davantage la coexistence d'œdèmes et de rétention chlorurée ne nous a paru modifier cette excrétion.

Pour juger de la cholémie pigmentaire rien n'est plus simple également. Il suffit de prélever 5 cc. de sang lors de l'injection veineuse afin de noter la coloration du sérum témoin. Une deuxième prise de sang sera effectuée 4 heures plus tard. On appréciera la teneur en bilirubine des deux échantillons par la méthode colorimétrique ou par tout autre procédé de dosage des pigments biliaires.

Nous pensons que l'épreuve de la cholémie provoquée doit être retenue parmi les nombreux procédés qui visent à mettre en évidence l'insuffisance du foie.

Elle se propose d'étudier la *fonction biliaire de cette glande* en lui imprimant des variations comparables à celles que l'on réalise en pratiquant l'épreuve de la glycémie alimentaire. S'il ne faut voir en elle qu'une nouvelle méthode d'élimination provoquée, constatons du moins qu'il est aussi logique de faire appel aux sels biliaires pour étudier la fonction éliminatrice du foie que de s'adresser à des substances colorantes, inattendues pour la cellule hépatique, comme le rose bengale ou l'indigo-carmin.

Applications thérapeutiques. — Dans le domaine thérapeutique, les injections intraveineuses de sels biliaires nous ont paru trouver des applications dans deux circonstances cliniques :

- 1° Chez les malades présentant une septicémie ;
- 2° Au cours des ictères et plus généralement des affections du foie.

★ ★

Au cours des septicémies. — L'action thérapeutique des sels biliaires au cours des septicémies ne rentre pas dans le cadre de ce travail ; bien qu'elle cotoye d'assez près l'action de ces substances vis-à-vis des ictères infectieux.

Rappelons simplement que chez plusieurs de nos malades d'Ivry, atteints d'affections broncho-pulmonaires aiguës, l'injection saline a été suivie d'une chute rapide de la courbe thermique.

Bien entendu, nous ne pouvons fournir, ici, les éléments d'une statistique, la pathologie pulmonaire du vieillard est sujette à des surprises pour que l'on puisse mettre ces heureuses coïncidences exclusivement à l'actif de la thérapeutique précédemment employée. Il est intéressant néanmoins de retenir que les sels biliaires ont sur le pneumocoque *in vitro* une action élective, bien connue depuis que MM. NICOLLE et ADIL-BEY ont montré leur rôle essentiel dans le phénomène de la lyse pneumococcique qu'avait décrite précédemment NEUFELD.

Mais il y a plus, dans cette thérapeutique par les sels

M. M. 5

biliaires, qu'une action élective sur le pneumocoque. Et d'ailleurs, nous savons combien est complexe la bactériologie des affections broncho-pulmonaires du vieillard. Dans bien des cas, nos injections intraveineuses nous ont paru agir à la manière d'une thérapeutique de choc par les frissons, les sueurs, la rachialgie légère, les variations de la courbe thermique qu'elles ont pu engendrer.

C'est donc à double titre, en réalisant un phénomène de choc et en exerçant une action lytique sur le pneumocoque que la thérapeutique par les sels biliaires nous semble présenter des indications en pathologie broncho-pulmonaire.

Nous avons déjà signalé l'intérêt de ces faits en mai 1928, dans un article en collaboration avec M. CHABROL. Ils ont trouvé depuis lors une double confirmation.

A la fin du mois de juillet dernier, devant l'Académie de Médecine, M. BARJOT rapporta des observations de septicémies pneumococciques chez les noirs, traitées par les injections intraveineuses de sels biliaires. Les résultats en sont extrêmement encourageants puisque, sur 11 malades atteints d'infection pneumococcique confirmée, 9 guérirent. Les 2 malades qui succombèrent avaient été traités tardivement, l'un le 4^e, l'autre le 6^e jour de l'infection. Et par ailleurs, sur 7 autres soldats noirs soignés uniquement par les thérapeutiques usuelles, M. Bajot enregistra 4 décès. Il semble donc que l'on soit en droit d'inscrire ici plus que d'heureuses coïncidences en faveur de la thérapeutique par les sels biliaires en injection intraveineuse.

Signalons que la méthode employée s'éloigne quelque peu de celle que nous avons nous-même mise en œuvre, et que les doses injectées sont sensiblement plus importantes que les nôtres. L'auteur, en effet, injectait suivant les cas, une à deux fois par jour, de trois à six grammes de taurocholate de soude d'une solution de ce sel à 7,5 % dans du sérum artificiel additionné de 2 % de sulfate de magnésie en raison de l'action activante de ce sel sur le phénomène de MEUFELD.

A propos de cette communication, M. NETTER rappelle que l'action des sels biliaires sur le pneumocoque est une action commune à la plupart des savons d'acides gras dont le plus actif paraît être le ricin oléate de soude. MM. NETTER, Emile ANDRÉ, CESARI et COTONI, ont, d'ailleurs, vérifié l'efficacité des injections de cultures ricinoléatées de pneumocoque injectées par voie veineuse et sous-cutanée : les lapins qui ont reçu 0 cc. 05 de ce mélange supportent sans aucun inconvénient l'inoculation de 100 doses mortelles de cultures pratiquées au bout de 12 jours.

Depuis lors également, M. A. CASTELLANOS a consacré un long travail à l'action thérapeutique des sels biliaires injectés dans la plèvre pour remédier aux épanchements purulents d'origine pneumococcique chez les enfants. Les injections des sels se font directement dans la cavité pleurale après avoir retiré quelques cc. de pus et plusieurs fois par jour si nécessaire. Les doses que recommande l'auteur sont de cinq centigrammes par kg mais peuvent atteindre 6 et 7 centigrammes dans les grands épanchements. Il faut les diluer dans 20 cc. de

sérum physiologique. Les résultats auraient été particulièrement encourageants.

★★

Au cours des ictères et des affections hépatiques. — C'est à bien des titres que l'on peut injecter des sels biliaires au cours des ictères et des affections hépatiques.

Le sel biliaire injecté par voie intraveineuse est un *cholagogue* comme en témoignent les observations expérimentales que l'on trouve réunies dans la première partie de ce travail. A ce titre, il doit être retenu comme un agent puissant de l'opothérapie biliaire.

D'autre part, l'action bactéricide qu'il exerce vis-à-vis du pneumocoque se manifeste également à l'égard du spirochète de Inada et Ido qui figurent à l'origine de certains ictères infectieux. Il peut réaliser enfin des *phénomènes de choc* qui ne sont pas sans intérêt lorsqu'on veut lutter contre certaines infections ictérigènes. Dans cet ordre d'idées, M. POCRÉAN a étudié les effets d'une injection intramusculaire de 2 cc. de lait bouilli stérilisé pratiquée au cours de l'ictère catarrhal. Alors que cette injection n'entraîne chez l'homme dont le foie est intact que des réactions générales infimes, chez l'ictérique elle provoque des phénomènes de choc très intenses caractérisés avant tout par une poussée fébrile et de la polyurie. Mais il n'a pas observé au point de vue évolutif, sur 11 malades, de diminution dans la durée de la maladie, alors que l'état général paraissait cependant s'améliorer

sensiblement. Nous fûmes plus heureux avec les sels biliaires.

Nous avons injecté ces substances à la dose moyenne de 2 gr. dans différents syndromes ictériques, ictère catarrhal, ictère infectieux, angiocholite lithiasique.

Ici encore, nous pouvons parler d'heureuses coïncidences puisque nous avons vu l'évolution de l'ictère catarrhal être manifestement écourtée, tandis qu'à différentes reprises nous assistions à la disparition de la fièvre et de l'ictère dans l'angiocholite lithiasique.

OBSERVATION I

M: L..., 28 ans. — *Ictère catarrhal.*

Entre dans le service le 13 juin 1928 pour un ictère intense du type catarrhal dont le début remonte au 11 juin. Coloration foncée des téguments, selles complètement décolorées cholurie très marquée. Apyrexie.

Le 16 juin, on pratique une injection intraveineuse de 2 gr. de sels biliaires qui entraîne dans la soirée une légère poussée thermique à 38.

Dans les 4 jours qui suivent la piqûre l'ictère pâlit, les urines deviennent plus claires et leur taux s'élève de 1 l. 250 à 2 l. 500.

Le 20 on fait une nouvelle injection de 2 gr. de sels qui provoque un léger clocher thermique à 38°2. Dans les 48 heures qui suivent, l'ictère disparaît complètement, tandis que les selles redeviennent normales, que la diurèse atteint 3 l. 500.

En résumé, l'évolution d'un ictère catarrhal très foncé a paru écourtée par les injections intraveineuses de sels puisqu'elle s'est terminée en une dizaine de jours.

OBSERVATION II

M. Hur..., 75 ans. — *Ictère lithiasique.*

Entré dans le service le 23 février pour un ictère franc cholurique avec rétention datant de 2 jours, apyrétique, ayant succédé à une crise douloureuse épigastrique avec antécédent lithiasique.

Le 28 février la fièvre s'élève à 38°5, tandis que se développent des signes de bronchite aiguë diffuse ; l'état du malade est alarmant.

Le 29 au matin on injecte dans les veines 2 gr. 50 de sels biliaires. L'injection est immédiatement suivie d'un prurit intense, mais passager, localisé à l'avant-bras. La fièvre demeure à 38°5 le soir même, mais retombe le lendemain à la normale tandis que l'état général s'améliore.

Le 2^e jour de l'injection l'ictère diminue sensiblement, mais fonce à nouveau bientôt.

Le 9 mars on pratique une nouvelle piqûre de 2 gr. 50 de sels biliaires qui entraîne en 48 heures une diminution rapide, puis une disparition totale de l'ictère, la diurèse s'ébauchant le 13 pour passer de 800 à 1.500 cc.

OBSERVATION III

Mme Mon..., 77 ans. — *Ictère lithiāsique.*

Entrée dans le service le 29 octobre pour des crises douloureuses dans l'hypochondre droit, durant depuis la veille, accompagnées d'un ictère cholurique des plus nets et d'une poussée fébrile à 40°.

Le 2 novembre, la température était à 38°5 et l'ictère foncé ; on pratique une injection intraveineuse de 0 gr. 60 de sels biliaires. Le lendemain, la température est revenue à la normale, l'ictère s'atténue progressivement pour disparaître totalement le 7, tandis que les urines et les selles redevennent normales. Les douleurs hépatiques ont disparu.

Deux mois après la malade entre à nouveau dans le service pour de l'asthénie. Température subfébrile. Très légère sensibilité à la pression de la région cystique. Rapidement l'asthénie progresse, le myocarde fléchit et la malade succombe le 24 décembre sans avoir présenté d'ictère.

A l'autopsie, on trouve :

Une vésicule de volume plutôt diminuée entourée d'adhérences épaisses qui la collent au duodénum. On ouvre sa paroi en la disséquant pour l'extirper et il en sort quelques cc. de liquide purulent. La vésicule contient un énorme calcul de la grosseur d'une amande fraîche. Un calcul olivaire s'enuclée spontanément de cholédoque. Celui-ci, légèrement élargi, n'est pas obstrué par ailleurs.

Le foie présente à la coupe des abcès multiples, certains volumineux, qui le farcissent.

Le pancréas apparaît surtout graisseux.

OBSERVATION IV

Mme Coc..., 81 ans. — *Ictère par angiocholite.*

Entre dans le service le 28 octobre pour des douleurs dans l'hypochondre droit ayant débuté il y a 7 jours et de l'ictère. La température est à 38°. Dans les antécédents, on relève des crises douloureuses de coliques hépatiques depuis 3 ans.

Le 31, injection intraveineuse de 1 gr. de sels biliaires que l'on renouvelle le 2 et le 5 novembre. Aucune réaction appréciable ne saurait être notée et, à la suite de la 2^e injection, la température tombe à 37°5, l'ictère diminue. Le 6, l'ictère a totalement disparu. Mais l'état général décline rapidement, l'asthénie s'exagère et la malade succombe le 10.

A l'autopsie, on trouve une angiocholite et une pancréatite suppurées avec une vésicule scléroatrophique extrêmement rétractée, mais ne contenant pas de calcul.

OBSERVATION V

Mme V^e G..., 72 ans.

Entre à l'infirmerie pour des douleurs dans l'hypochondre droit, irradiées vers l'épaule droite, ayant débuté il y a deux jours.

A son entrée, on constate un ictère franc, intense, cholorique, une température à 40°, tous les points douloureux de la colique hépatique. La première crise douloureuse paraît remonter à l'année précédente.

Le 3^e jour de son entrée, alors que la fièvre a sensiblement baissé, mais que l'ictère est encore intense, on injecte 1 gr. de sels biliaires dans les veines. Le lendemain, l'ictère est moins foncé ; vingt-quatre heures après, une deuxième injection de 0 gr. 50 de sels n'entraîne, pas plus que la première, de réaction générale. Mais, dès lors, la fièvre tombe et en 48 heures l'ictère disparaît. La malade demeure extrêmement asthénisée,

Nous avons eu chez l'homme, par le drainage des voies biliaires, une confirmation expérimentale de l'action cholagogue extrêmement active qu'exercent les sels injectés par voie veineuse. Une malade de M. BERGERET, âgée de 52 ans, avait subi l'opération de la cholécystectomie et de la cholédocotomie pour un ictère d'origine calculeuse. Sa bile était drainée par un tube en T qui en éliminait un volume moyen de 500 cc. par 24 heures. Nous avons eu l'occasion d'éprouver chez elle l'action des différents cholagogues réputés : ce fut à l'avantage des glycothaurocholates.

Voici les chiffres de l'une de nos expériences.

Pendant quatre demi-heures consécutives, nous re-

cueillons le volume de la bile excrétée et nous obtenons tour à tour 8, 9, 7 et 7 cc. Nous pratiquons alors une injection intraveineuse de 2 gr. de sels. Dans la $\frac{1}{2}$ heure qui suit, on voit immédiatement le volume de la bile excrétée s'élever à 17 cc. pour se maintenir ensuite à 18, 15, 15 cc. Le flux biliaire diminue à la 4^e demi-heure n'atteignant que 11 cc. pour tomber ensuite à 9 cc., 7 cc. (courbe).

Cette action des sels biliaires par voie veineuse est d'autant plus remarquable que les jours suivants les sels de Vichy administrés par la bouche à la dose de 7 gr. dans un litre d'eau restèrent cliniquement sans effet : le volume de la bile se maintint en effet à 500 cc. en 24 heures, après comme avant l'expérience .

Nous pûmes également reconnaître chez la même malade qu'une injection intraveineuse de salicylate de soude à la dose de 2 gr. ne produisait aucun accroissement du volume de la bile, les tubes témoins donnant 6, 12, 11 et 13 cc., alors que dans les tubes remplis après l'injection on ne constatait que 8, 4, 12, 11, 13, 14, 10 cc. de liquide biliaire.

Chez cette malade, nous avons pu également confirmer un fait déjà signalé par MM. CHABROL et GAMBIL-LARD : le salicylate de soude injecté par voie veineuse ne s'élimine point par la bile chez les sujets atteints d'angiocholite. Bien qu'il y eût chez cette lithiasique une abondante excrétion de pigment et de sels biliaires, M. DEVAL ne put mettre en évidence la moindre trace de salicylate de soude dans les divers échantillons de bile que nous avons soumis à son appréciation. Il nous

semble intéressant de souligner cet échec du salicylate de soude en regard des effets cholagogues indiscutables des sels biliaries injectés par voie veineuse.

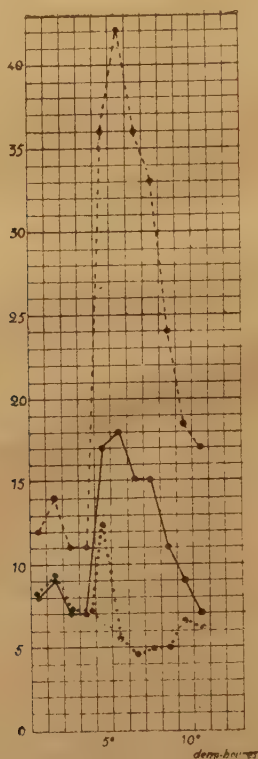


Fig. 10. — Mme R... Cholécystectomie avec drainage du cholédoque pour angiocholite. Injection intraveineuse de 2 gr. de sels biliaries.
— — — Volume de bile excrétée par demi-heure.
..... Quantité de pigments biliaries par rapport au volume de bile excrétée.
----- Sels biliaries par rapport au volume de bile excrétée.

Sans doute, il est une autre substance qui serait susceptible de rivaliser avec les glycotaurocholates. Nous voulons parler de l'atophan dont nous signalons par ailleurs l'action cholagogue très remarquable. On sait que

cette substance est couramment administrée en Allemagne et en Angleterre pour raccourcir la durée de l'ictère catarrhal. Mais si puissant qu'il soit comme cholagogue, l'atophan n'est pas sans danger pour le foie. Il peut provoquer des poussées d'ictère chez les gouteux et les rhumatisants qui l'absorbent par la bouche pour calmer leurs douleurs. On l'a même accusé d'engendrer l'ictère grave. Ces dangers ont été justement signalés par M. Mouzon dans une revue récente et la plus élémentaire prudence nous incite à préférer les sels biliaires à l'atophan lorsque nous voulons mettre en œuvre un chelagogue énergique.

★
★★

Les glycothauchocholates trouvent également leur indication chez les hépatiques en l'absence de toute rétention pigmentaire ou saline. Ils paraissent jouir de propriétés opothérapiques dans les cirrhoses comme en témoigne l'observation de l'un de nos malades d'Ivry.

Cet homme présentant une cirrhose hypertrophique du foie, sans ictère était entré avec une ascite volumineuse et des œdèmes qui, non seulement distendaient les membres inférieurs, mais infiltraient encore la région lombaire et la paroi de l'abdomen. Le taux de ses urines oscillait aux environs de 500 cc.

Une première injection de 1 gr. de sels biliaires n'entraîne qu'une très faible augmentation de la diurèse.

Une huitaine de jours après on ponctionna l'ascite recueillant ainsi dix litres de liquide citrin et dès ce mo-

ment le malade fut soumis à des injections de sels renouvelées à la dose de 1 gr. puis de 0 gr. 50 tous les deux jours. Le taux des urines s'éleva considérablement atteignant certains jours 2 litres 700 : depuis lors les œdèmes ont totalement disparu, la courbe de poids n'a pas suivi de nouvelle ascension.

Cette action diurétique de la bile a d'ailleurs été déjà signalée par LANDAU et HELD dans un travail assez récent. Mais leurs recherches n'ont porté que sur des malades atteints d'œdèmes d'origine cardiaque ou rénale qui se sont bien trouvés de l'absorption par la bouche de 4 gr. de bile chaque jour. Leurs œdèmes périphériques et viscéraux ont disparu tandis que la diurèse est passée de 600 ou 1.250 gr. à 1.900 à 3.400.

Il nous a semblé intéressant de rapprocher notre observation de celles de LANDAU et HELD et de montrer que les sels biliaires, administrés par voie intraveineuse, paraissent avoir une action diurétique chez les malades atteints de cirrhose hépatique avec œdèmes et ascite.

TABLEAUX

résumant les Résultats personnels obtenus au cours de nos recherches

CHIEN N° 1

Poids : 15 kilogs 500

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
--	--

$$T\ 1 = 1 \quad 1 \times 4,7 = 4,7$$

$$T\ 1' = 1 \quad 1 \times 4,7 = 4,7$$

$$T\ 1'' = 1 \quad 1 \times 4,7 = 4,7$$

$$T\ 2 = 1 \quad 1 \times 4 = 4$$

Injection de 0 gr. 50 de sels biliaires

$$T\ 3 = 0,75 \quad 0,75 \times 6,25 = 4,68$$

$$T\ 4 = 0,61 \quad 0,61 \times 4 = 2,44$$

$$T\ 5 = 0,73 \quad 0,73 \times 4 = 2,92$$

Injection de 1 gr. de sels biliaires

$$T\ 6 = 0,67 \quad 0,67 \times 7 = 4,69$$

$$T\ 7 = 0,55 \quad 0,55 \times 5 = 2,75$$

Sérum physiol. : 300 cc.

$$T\ 8 = 0,70 \quad 0,70 \times 4,25 = 2,90$$

$$T\ 9 = 0,93 \quad 0,93 \times 4 = 3,72$$

CHIEN N° 1

Poids : 15 kilogs 500

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/30°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 847	$0,33 \times 30 = 9,90$	$9,90 \times 4,7 = 0 \text{ gr. } 046$ 1000
T 1' = 847	$0,33 \times 30 = 9,90$	$9,90 \times 4,7 = 0 \text{ gr. } 046$ 1000
T 1'' = 847	$0,33 \times 30 = 9,90$	$9,90 \times 4,7 = 0 \text{ gr. } 046$ 1000
T 2 = 787	$0,52 \times 30 = 15,60$	$15,50 \times 4 = 0 \text{ gr. } 062$ 1000

Injection de 0 gr. 50 de sels biliaires

T 3 = 729	$0,80 \times 30 = 24$	$24 \times 6,25 = 0 \text{ gr. } 150$ 1000
T 4 = 709	$0,95 \times 30 = 28,50$	$28,50 \times 4 = 0 \text{ gr. } 11$ 1000
T 5 = 735	$0,76 \times 30 = 22,80$	$22,80 \times 4 = 0 \text{ gr. } 09$ 1000

Injection de 1 gr. de sels biliaires

$$T 6 = 704 \quad 0,96 \times 30 = 28,80 \quad 28,80 \times 7 = 0 \text{ gr. } 201$$

1000

$$T 7 = 662 \quad 1 \times 30 = 30 \quad 30 \times 5 = 0 \text{ gr. } 150$$

1000

Injection de 300 cc. de sérum physiol.

$$T 8 = 694 \quad 1 \times 30 = 30 \quad 30 \times 4,25 = 0 \text{ gr. } 127$$

1000

$$T 9 = 724 \quad 0,81 \times 30 = 24,30 \quad 24,30 \times 4 = 0 \text{ gr. } 097$$

1000

CHIEN N° 2

Poids : 20 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique
par rapport à 1

Valeur colorimétrique par rapport
à quantité de bile excrétée

$$T 1 = 1 \quad 1 \times 5,33 = 5,33$$

Injection de 0 gr. 50 de sels biliaires

$$T 2 = 1 \quad 1 \times 8 = 8$$

$$T 3 = 0,58 \quad 0,58 \times 3 = 1,74$$

$$T 4 = 0,69 \quad 0,69 \times 5 = 3,45$$

$$T 5 = 0,48 \quad 0,48 \times 5 = 2,40$$

$$T 6 = 0,31 \quad 0,31 \times 8,50 = 2,63$$

$$T 7 = 0,29 \quad 0,29 \times 5 = 1,45$$

Injection de 1 gr. de sels biliaires

$$T 8 = 0,63 \quad 0,63 \times 11 = 6,93$$

$$T 9 = 0,41 \quad 0,41 \times 6 = 2,46$$

$$T 10 = 0,61 \quad 0,61 \times 4 = 2,44$$

$$T 11 = 0,82 \quad 0,82 \times 5 = 4,10$$

CHIEN N° 2

Poids : 20 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
--	--	--

T 1 = 877	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 5,33 = 0 \text{ gr. } 074$
		1000

Injection de 0 gr. 50 de sels biliaires

T 2 = 847	$0,33 \times 50 = 16,50$	$16,50 \times 8 = 0 \text{ gr. } 132$
		1000

T 3 = 813	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 3 = 0 \text{ gr. } 060$
		1000

T 4 = 833	$0,36 \times 50 = 18$	$18 \times 5 = 0 \text{ gr. } 090$
		1000

T 5 = 847	$0,33 \times 50 = 16,50$	$16,50 \times 5 = 0 \text{ gr. } 082$
		1000

T 6 = 869	$0,30 \times 50 = 15$	$15 \times 8,50 = 0 \text{ gr. } 127$
		1000

T 7 = 892	$0,23 \times 50 = 11,50$	$11,50 \times 5 = 0 \text{ gr. } 057$
		1000

Injection de 1 gr. de sels biliaries

T 8 = 819	$0,39 \times 50 = 19,50$	$19,50 \times 11 = 0 \text{ gr. } 214$
		1000
T 9 = 773	$0,55 \times 50 = 27,50$	$27,50 \times 6 = 0 \text{ gr. } 165$
		1000
T 10 = 773	$0,55 \times 50 = 27,50$	$27,50 \times 4 = 0 \text{ gr. } 110$
		1000
T 11 = 833	$0,36 \times 50 = 18$	$18 \times 5 = 0 \text{ gr. } 090$
		1000

CHIEN N° 3

Poids : 17 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
T 1 = 1,60	$1,60 \times 3 = 4,80$
T 2 = 1,60	$1,60 \times 2 = 3,80$

Injection de 1 gr. de sels biliaries

T 3 = 0,73	$0,73 \times 8 = 5,84$
T 4 = 0,73	$0,73 \times 5 = 3,65$
T 5 = 0,73	$0,73 \times 3,5 = 2,55$
T 6 = 1,70	$1,70 \times 4 = 6,80$
T 7 = 0,75	$0,75 \times 5,5 = 4,12$
T 8 = 0,75	$0,75 \times 7 = 5,25$
T 9 = 0,80	$0,80 \times 7,5 = 6$
T 10 = 0,80	$0,80 \times 7 = 5,60$
T 11 = 0,83	$0,83 \times 8 = 6,64$
T 12 = 0,83	$0,83 \times 7 = 5,81$
T 13 = 1,20	$1,20 \times 6 = 7,20$
T 14 = 1,25	$1,25 \times 4,5 = 5,62$
T 15 = 0,80	$0,80 \times 4,5 = 3,60$

CHIEN N° 3

Poids : 17 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50 ^e	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 876	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 3 = 0 \text{ gr. } 042$
		1000
T 2 = 854	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 2 = 0 \text{ gr. } 032$
		1000

Injection de 1 gr. de sels biliaires

T 3 = 813	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 8 = 0 \text{ gr. } 160$
		1000
T 4 = 806	$0,44 \times 50 = 22$	$32 \times 5 = 0 \text{ gr. } 110$
		1000
T 5 = 800	$0,45 \times 50 = 22,5$	$22,5 \times 3,25 = 0 \text{ gr. } 073$
		1000
T 6 = 813	$0,40 \times 50 = 20$	$0,20 \times 4 = 0 \text{ gr. } 080$
		1000
T 7 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 5,5 = 0 \text{ gr. } 090$
		1000
T 8 = 833	$0,38 \times 50 = 19$	$19 \times 7 = 0 \text{ gr. } 126$
		1000

T 9 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 7,5 = 0 \text{ gr. } 123$
		1000
T 10 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 115$
		1000
T 11 = 869	$0,30 \times 50 = 15$	$15 \times 8 = 0 \text{ gr. } 120$
		1000
T 12 = 909	$0,22 \times 50 = 11$	$11 \times 7 = 0 \text{ gr. } 077$
		1000
T 13 = 884	$0,27 \times 50 = 13,5$	$13,5 \times 6 = 0 \text{ gr. } 079$
		1000
T 14 = 859	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 4,5 = 0 \text{ gr. } 072$
		1000
T 15 = 909	$0,22 \times 50 = 11$	$11 \times 4,5 = 0 \text{ gr. } 049$
		1000

CHIEN N° 4

Poids : 14 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
T 1 = 1	1 $\times$ 3 = 3
T 1' = 1	1 $\times$ 4,5 = 4,5
T 2 = 1	1 $\times$ 4 = 4

Injection de 1 gr. de salicylate de soude

T 3 = 1,23	1,23 $\times$ 6,2 = 7,62
T 4 = 1,15	1,15 $\times$ 5,5 = 6,32
T 5 = 1	1 $\times$ 7 = 7

Injection de 1 gr. d'atophan

T 6	=	0,66	0,66	×	14	=	9,24
T 7	=	0,46	0,46	×	17	=	7,82
T 8	=	0,40	0,40	×	16	=	6,40
T 9	=	0,36	0,36	×	16	=	5,76
T 10	=	0,33	0,33	×	16,5	=	5,44
T 11	=	0,27	0,27	×	16	=	4,32
T 12	=	0,27	0,27	×	15	=	4,05
T 13	=	0,28	0,28	×	12	=	3,36
T 14	=	0,29	0,29	×	11	=	3,19
T 15	=	0,30	0,30	×	9,5	=	2,85
T 16	=	0,32	0,32	×	8,5	=	2,72
T 17	=	0,35	0,35	×	7	=	2,45

CHIEN N° 4

Poids : 14 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 833	0,38 × 50 = 19	19 × 3 = 0 gr. 057
		1000
T 1' = 833	0,38 × 50 = 19	19 × 4,5 = 0 gr. 085
		1000
T 2 = 847	0,33 × 50 = 16,5	16,5 × 4 = 0 gr. 066
		1000

Injection de 1 gr. de salicylate de soude

T 3 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 6,2 = 0 \text{ gr. } 102$
		1000
T 4 = 819	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 5,5 = 0 \text{ gr. } 110$
		1000
T 5 = 793	$0,45 \times 50 = 22,5$	$22,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 157$
		1000

Injection de 1 gr. d'atophan

T 6 = 826	$0,39 \times 50 = 19,5$	$19,5 \times 4 = 0 \text{ gr. } 273$
		1000
T 7 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 17 = 0 \text{ gr. } 281$
		1000
T 8 = 862	$0,29 \times 50 = 14,5$	$14,5 \times 16 = 0 \text{ gr. } 232$
		1000
T 9 = 854	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 16 = 0 \text{ gr. } 256$
		1000
T 10 = 840	$0,35 \times 50 = 17,5$	$17,5 \times 16,5 = 0 \text{ gr. } 288$
		1000
T 11 = 833	$0,38 \times 50 = 19$	$19 \times 16 = 0 \text{ gr. } 304$
		1000
T 12 = 847	$0,33 \times 50 = 16,5$	$16,5 \times 15 = 0 \text{ gr. } 247$
		1000
T 13 = 892	$0,25 \times 50 = 12,5$	$12,5 \times 12 = 0 \text{ gr. } 150$
		1000

T 14 = 892	$0,25 \times 50 = 12,5$	$12,5 \times 11 = 0 \text{ gr. } 137$
		1000
T 15 = 917	$0,20 \times 50 = 10$	$10 \times 9,5 = 0 \text{ gr. } 095$
		1000
T 16 = 934	$0,15 \times 50 = 7,5$	$7,5 \times 8,5 = 0 \text{ gr. } 063$
		1000
T 17 = 934	$0,15 \times 50 = 7,5$	$7,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 052$
		1000

CHIEN N° 5

Poids : 26 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique
par rapport à 1

Valeur colorimétrique par rapport
à quantité de bile excrétée

Après l'injection

T 1 = 1	1	$\times 2 = 2$
T 1' = 1	1	$\times 3 = 3$
T 1'' = 1	1	$\times 3 = 3$

Avant l'injection

T 2 = 2,18	$2,18 \times 8,50 = 17,85$
T 3 = 3,96	$3,96 \times 7 = 27,72$
T 4 = 2,9	$2,9 \times 14 = 40,6$
T 5 = 0,19	$0,19 \times 19 = 36,2$
T 6 = 0,22	$0,22 \times 10 = 22,9$
T 7 = 0,32	$0,32 \times 6 = 19,5$
T 8 = 0,32	$0,32 \times 6 = 19,5$
T 9 = 0,32	$0,32 \times 4 = 13$

CHIEN N° 5

Poids : 26 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50 ^e	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 793	$0,45 \times 50 = 22,5$	$22,5 \times 2 = 0 \text{ gr. } 045$ 1000
T 1' = 793	$0,45 \times 50 = 22,5$	$22,5 \times 3 = 0 \text{ gr. } 067$ 1000
T 1'' = 793	$0,45 \times 50 = 22,5$	$22,5 \times 3 = 0 \text{ gr. } 067$ 1000
T 2 = 813	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 8,5 = 0 \text{ gr. } 170$ 1000
T 3 = 840	$0,35 \times 50 = 17,5$	$17,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 122$ 1000
T 4 = 840	$0,35 \times 50 = 17,5$	$17,5 \times 14 = 0 \text{ gr. } 245$ 1000
T 5 = 826	$0,37 \times 50 = 18,5$	$18,5 \times 19 = 0 \text{ gr. } 351$ 1000
T 6 = 840	$0,35 \times 50 = 17,5$	$17,5 \times 10 = 0 \text{ gr. } 175$ 1000

T 7 = 854	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 6 = 0 \text{ gr. } 096$
		1000
T 8 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 6 = 0 \text{ gr. } 084$
		1000
T 9 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 4 = 0 \text{ gr. } 056$
		1000

CHIEN N° 6

Poids : 20 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
--	--

Avant l'injection

T 1 = 1	1	$\times 3,5 = 3,5$
T 1' = 1	1	$\times 4 = 4$
T 1'' = 1	1	$\times 2 = 2$

Après l'injection

T 2 = 0,540	$0,54 \times 14 = 7,56$
T 3 = 0,442	$0,442 \times 9 = 3,978$
T 4 = 0,666	$0,666 \times 5 = 3,330$
T 5 = 0,832	$0,832 \times 4 = 3,328$
T 6 = 0,665	$0,665 \times 7 = 4,655$
T 7 = 0,399	$0,399 \times 9 = 3,591$
T 8 = 0,356	$0,356 \times 7 = 2,492$
T 9 = 0,332	$0,332 \times 7 = 2,224$

T 10 =	0,332	0,332 × 6 =	1,992
T 11 =	0,332	0,332 × 7 =	2,224
T 12 =	0,332	0,332 × 7 =	2,224
T 13 =	0,332	0,332 × 7 =	2,224

CHIEN N° 6

Poids : 20 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 892	0,22 × 50 = 11	0,11 × 3,5 = 0 gr. 038 1000
T 1' = 892	0,22 × 50 = 11	0,11 × 4 = 0 gr. 044 1000
T 1'' = 892	0,22 × 50 = 11	0,11 × 2 = 0 gr. 022 1000
T 2 = 793	0,45 × 50 = 22,5	22,5 × 14 = 0 gr. 315 1000
T 3 = 781	0,50 × 50 = 25	25 × 9 = 0 gr. 225 1000
T 4 = 800	0,44 × 50 = 22	22 × 5 = 0 gr. 110 1000

T 5 = 824	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 4 = 0 \text{ gr. } 080$ 1000
T 6 = 824	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 7 = 0 \text{ gr. } 114$ 1000
T 7 = 862	$0,30 \times 50 = 15$	$15 \times 9 = 0 \text{ gr. } 135$ 1000
T 8 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 7 = 0 \text{ gr. } 098$ 1000
T 9 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 7 = 0 \text{ gr. } 098$ 1000
T 10 = 862	$0,30 \times 50 = 15$	$15 \times 6 = 0 \text{ gr. } 090$ 1000
T 11 = 847	$0,35 \times 50 = 17,5$	$17,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 122$ 1000
T 12 = 862	$0,30 \times 50 = 15$	$15 \times 7 = 0 \text{ gr. } 105$ 1000
T 13 = 854	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 6 = 0 \text{ gr. } 096$ 1000

CHIEN N° 7

Poids : 7 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1 — Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée

T 1 = 1	1	× 2	= 2
T 2 = 1,25	1,25	× 1	= 1,25
T 3 = 1,25	1,25	× 1,25	= 1,56

Injection

T 4 = 1,25	1,25	× 1,50	= 1,87
T 5 = 1,25	1,25	× 1	= 1,25
T 6 = 1,25	1,25	× 1,50	= 1,87
T 7 = 1,25	1,25	× 1,75	= 2,38
T 8 = 1,25	1,25	× 2	= 2,50
T 9 = 0,82	0,82	× 3	= 2,46
T 10 = 0,69	0,69	× 3	= 2,07

CHIEN N° 7

Poids : 7 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 833	0,38 × 50 = 19	19 × 2 = 0 gr. 038
		1000
T 2 = 840	0,35 × 50 = 17,50	17,50 × 1 = 0 gr. 017
		1000

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 3 & = & 854 \quad 0,32 \times 50 = 16 \quad 16 \times 1,25 = 0 \text{ gr. } 020 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

Injection

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 4 & = & 885 \quad 0,25 \times 50 = 12,50 \quad 12,50 \times 1,50 = 0 \text{ gr. } 018 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 5 & = & 869 \quad 0,28 \times 50 = 14 \quad 14 \times 1 = 0 \text{ gr. } 014 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 6 & = & 862 \quad 0,29 \times 50 = 14,50 \quad 14,50 \times 1,50 = 0 \text{ gr. } 021 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 7 & = & 877 \quad 0,26 \times 50 = 13 \quad 13 \times 1,75 = 0 \text{ gr. } 022 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 8 & = & 854 \quad 0,32 \times 50 = 16 \quad 16 \times 2 = 0 \text{ gr. } 038 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 9 & = & 833 \quad 0,38 \times 50 = 19 \quad 19 \times 3 = 0 \text{ gr. } 057 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

$$\begin{array}{rcl} \text{T } 10 & = & 826 \quad 0,39 \times 50 = 19,5 \quad 19,5 \times 3 = 0 \text{ gr. } 058 \\ & & & \hline & & & 1000 \end{array}$$

CHIEN N° 8

Poids : 19 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
--	--

Avant l'injection

T 1	=	1	1	×	7	=	7
T 2	=	1	1	×	7	=	7

Injection de sulfate de magnésie : 3 gr.

T 3	=	2,20	2,20	×	3,50	=	7,70
T 4	=	2,75	2,75	×	3,25	=	8,93
T 5	=	3,14	3,14	×	3	=	9,42
T 6	=	2,75	2,75	×	2	=	5,50

Injection de bicarbonate de soude : 5 gr.

T 7	=	2,75	2,75	×	3	=	8,25
T 8	=	2,75	2,75	×	2,75	=	7,56
T 9	=	3,59	3,59	×	4	=	14,36

Injection de sels biliaires : 1 gr. 50

T 10	=	3,59	3,59	×	1,50	=	5,38
T 11	=	3,59	3,59	×	3	=	10,77
T 12	=	1,81	1,81	×	2	=	3,62
T 13	=	1,95	1,95	×	2	=	3,90

Injection intraveineuse d'atophan : 1 gr.

T 14	=	0,20	0,20	×	12	=	2,40
T 15	=	0,20	0,20	×	8	=	1,60
T 16	=	1,14	1,14	×	8	=	9,12
T 17	=	1,14	1,14	×	11	=	12,54
T 18	=	1,32	1,32	×	8	=	10,56

T 19 =	1,32	1,32 × 13	= 18,16
T 20 =	1,14	1,14 × 13	= 14,82
T 21 =	1,14	1,14 × 9	= 10,26

CHIEN N° 8

Poids : 19 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50 ^e	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 826	0,37 × 50 = 18,50	18,50 × 7 = 0 gr. 129 1000
T 2 = 826	0,37 × 50 = 18,50	18,50 × 7 = 0 gr. 129 1000

Injection de sulfate de magnésie : 3 gr.

T 3 = 854	0,32 × 50 = 16	16 × 3,50 = 0 gr. 054 1000
T 4 = 840	0,35 × 50 = 17,50	17,50 × 3,25 = 0 gr. 056 1000
T 5 = 840	0,35 × 50 = 17,50	17,50 × 3 = 0 gr. 053 1000
T 6 = 847	0,33 × 50 = 16,50	16,50 × 2 = 0 gr. 033 1000

Injection de bicarbonate de soude : 5 gr.

$$T \ 7 \ = \ 840 \qquad 0,35 \times 50 = 17,50 \qquad 17,50 \times 3 = 0 \text{ gr. } 052$$

1000

$$T \ 8 \ = \ 847 \qquad 0,33 \times 50 = 16,50 \qquad 16,50 \times 2,75 = 0 \text{ gr. } 043$$

1000

$$T \ 9 \ = \ 826 \qquad 0,37 \times 50 = 18,50 \qquad 18,50 \times 4 = 0 \text{ gr. } 074$$

1000

Injection de sels biliaries : 1 gr. 50

$$T \ 10 \ = \ 819 \qquad 0,40 \times 50 = 20 \qquad 20 \times 1,50 = 0 \text{ gr. } 030$$

1000

$$T \ 11 \ = \ 781 \qquad 0,53 \times 50 = 26,50 \qquad 26,50 \times 3 = 0 \text{ gr. } 079$$

1000

$$T \ 12 \ = \ 757 \qquad 0,65 \times 50 = 32,50 \qquad 32,50 \times 2 = 0 \text{ gr. } 065$$

1000

$$T \ 13 \ = \ 725 \qquad 0,80 \times 50 = 40 \qquad 40 \times 2 = 0 \text{ gr. } 080$$

1000

Injection d'atophan : 1 gr.

$$T \ 14 \ = \ 781 \qquad 0,53 \times 50 = 26,50 \qquad 26,50 \times 12 = 0 \text{ gr. } 318$$

1000

$$T \ 15 \ = \ 787 \qquad 0,50 \times 50 = 25 \qquad 25 \times 8 = 0 \text{ gr. } 200$$

1000

$$T \ 16 \ = \ 793 \qquad 0,46 \times 50 = 23 \qquad 23 \times 8 = 0 \text{ gr. } 184$$

1000

T 17 = 806	$0,44 \times 50 = 22$	$22 \times 11 = 0 \text{ gr. } 242$
		1000
T 18 = 840	$0,55 \times 50 = 17,50$	$17,50 \times 8 = 0 \text{ gr. } 140$
		1000
T 19 = 877	$0,29 \times 50 = 14,50$	$14,50 \times 13 = 0 \text{ gr. } 188$
		1000
T 20 = 909	$0,23 \times 50 = 11,50$	$11,50 \times 13 = 0 \text{ gr. } 149$
		1000
T 21 = 926	$0,21 \times 50 = 10,50$	$10,50 \times 9 = 0 \text{ gr. } 135$
		1000

CHIEN N° 9

Poids : 13 kilogs 200

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
--	--

Avant l'injection

T 1 = 1	$1 \times 6 = 6$
T 2 = 0,70	$0,70 \times 5 = 3,50$
T 3 = 0,70	$0,70 \times 4,50 = 3,15$

Injection de sels biliaires : 1 gr.

T 4 = 0,45	$0,45 \times 11 = 4,95$
T 5 = 0,29	$0,29 \times 9 = 2,61$

Injection de sulfate de magnésie : 2 gr.

T 6	=	0,43	0,43 × 3	=	1,39
T 7	=	0,71	0,71 × 3	=	2,13

Injection d'atophan : 1 gr.

T 8	=	0,46	0,46 × 7	=	3,22
T 9	=	0,23	0,23 × 8	=	1,84

Injection de sulfate de magnésie : 3 gr.

T 10	=	0,18	0,18 × 8	=	1,44
T 11	=	0,18	0,18 × 6	=	1,08
T 12	=	0,18	0,18 × 6	=	1,08
T 13	=	0,18	0,18 × 5	=	0,90
T 14	=	0,18	0,18 × 4,50	=	0,81

CHIEN N° 9

Poids : 13 kilogs 200

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 833	0,36 × 50 = 18	18 × 6 = 0 gr. 108
		1000
T 2 = 840	0,35 × 50 = 17,50	17,5 × 5 = 0 gr. 087
		1000
T 3 = 840	0,35 × 50 = 17,50	17,5 × 4,5 = 0 gr. 075
		1000
		M. M. 7

Injection sels biliaires : 1 gr.

T 4 = 769	$0,60 \times 50 = 30$	$30 \times 11 = 0 \text{ gr. } 33$
		1000
T 5 = 775	$0,59 \times 50 = 29,50$	$29,50 \times 9 = 0 \text{ gr. } 265$
		1000

Injection de sulfate de magnésie : 2 gr.

T 6 = 793	$0,46 \times 50 = 23$	$23 \times 3 = 0 \text{ gr. } 069$
		1000
T 7 = 813	$0,44 \times 50 = 22$	$22 \times 3 = 0 \text{ gr. } 066$
		1000

Injection d'atophan : 1 gr.

T 8 = 840	$0,35 \times 50 = 17,50$	$17,5 \times 7 = 0 \text{ gr. } 122$
		1000
T 9 = 869	$0,30 \times 50 = 15$	$15,8 \times 8 = 0 \text{ gr. } 120$
		1000

Injection de sulfate de magnésie : 3 gr.

T 10 = 854	$0,33 \times 50 = 16,50$	$16,50 \times 8 = 0 \text{ gr. } 132$
		1000
T 11 = 819	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 6 = 0 \text{ gr. } 120$
		1000
T 12 = 885	$0,24 \times 50 = 12$	$12 \times 6 = 0 \text{ gr. } 072$
		1000

$$T\ 13 = 890 \quad 0,23 \times 50 = 11,50 \quad 11,50 \times 5 = 0\text{ gr. } 057$$

1000

$$T\ 14 = 890 \quad 0,23 \times 50 = 11,50 \quad 11,50 \times 4,5 = 0\text{ gr. } 051$$

1000

CHIEN N° 10

Poids : 16 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
--	--

$$T\ 1 = 1 \quad 1 \times 5 = 5$$

$$T\ 2 = 1 \quad 1 \times 6 = 6$$

Injection de 1 gr. de sels de Vichy

$$T\ 3 = 1 \quad 1 \times 5 = 5$$

Injection de 2 gr. de sels de Vichy

$$T\ 4 = 0,75 \quad 0,75 \times 6 = 4,50$$

$$T\ 5 = 0,52 \quad 0,52 \times 11 = 5,72$$

$$T\ 6 = 0,35 \quad 0,35 \times 11 = 3,85$$

$$T\ 7 = 0,35 \quad 0,35 \times 11 = 3,85$$

$$T\ 8 = 0,29 \quad 0,29 \times 10,5 = 3,04$$

$$T\ 9 = 0,29 \quad 0,29 \times 10 = 2,90$$

$$T\ 10 = 0,41 \quad 0,41 \times 5 = 2,05$$

$$T\ 11 = 0,41 \quad 0,41 \times 4 = 1,64$$

CHIEN N° 10

Poids : 16 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 5 = 0 \text{ gr. } 070$
		1000
T 2 = 877	$0,27 \times 50 = 13,50$	$13,5 \times 6 = 0 \text{ gr. } 081$
		1000

Injection de 1 gr. de sels de Vichy

T 3 = 854	$0,32 \times 50 = 16$	$16 \times 5 = 0 \text{ gr. } 080$
		1000

Injection de 2 gr. de sels de Vichy

T 4 = 848	$0,33 \times 50 = 16,50$	$16,5 \times 6 = 0 \text{ gr. } 099$
		1000
T 5 = 819	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 11 = 0 \text{ gr. } 220$
		1000
T 6 = 813	$0,41 \times 50 = 20,50$	$20,5 \times 11 = 0 \text{ gr. } 225$
		1000
T 7 = 800	$0,45 \times 50 = 22,50$	$22,5 \times 11 = 0 \text{ gr. } 247$
		1000

T 8 = 793	$0,46 \times 50 = 23$	$23 \times 10,5 = 0 \text{ gr. } 241$
		1000
T 9 = 806	$0,43 \times 50 = 21,50$	$21,5 \times 10 = 0 \text{ gr. } 215$
		1000
T 10 = 819	$0,40 \times 50 = 20$	$20 \times 5 = 0 \text{ gr. } 100$
		1000
T 11 = 826	$0,39 \times 50 = 19,50$	$19,5 \times 4 = 0 \text{ gr. } 078$
		1000

CHIEN N° 11

Poids : 22 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique par rapport à 1	Valeur colorimétrique par rapport à quantité de bile excrétée
T 1 = 1	1 $\times$ 8,5 = 8,5
T 2 = 1	1 $\times$ 7 = 7
<i>Injection de salicylate de soude : 1 gr.</i>	
T 3 = $1 \times 0,83 = 0,83$	$0,83 \times 11 = 9,13$
T 4 = $0,83 \times 12 = 0,70$	$0,70 \times 10 = 7$
	14
T 5 = $0,70 \times 14 = 0,70$	$0,70 \times 9 = 6,30$
	14
T 6 = $0,70 \times 14 = 0,65$	$0,65 \times 8 = 5,20$
	15
T 7 = 0,65	$0,65 \times 7 = 4,55$

Injection d'aspirine : 1 gr.

$$T\ 8 = \frac{0,65 \times 18}{15} = 0,78$$

$$T\ 9 = 0,78 \quad \begin{array}{l} 0,78 \times 8,5 = 6,63 \\ 0,78 \times 6 = 4,68 \end{array}$$

CHIEU N° 11

Poids : 22 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50 ^e	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
--	--	--

$$T\ 1 = 862 \quad 0,29 \times 50 = 14,50 \quad 14,5 \times 8,5 = 0\text{ gr. }123$$

1000

$$T\ 2 = 877 \quad 0,27 \times 50 = 13,50 \quad 13,5 \times 7 = 0\text{ gr. }094$$

1000

Injection de salicylate de soude : 1 gr.

$$T\ 3 = 892 \quad 0,22 \times 50 = 11 \quad 11 \times 11 = 0\text{ gr. }121$$

1000

$$T\ 4 = 909 \quad 0,20 \times 50 = 10 \quad 10 \times 10 = 0\text{ gr. }100$$

1000

$$T\ 5 = 925 \quad 0,18 \times 50 = 9 \quad 9 \times 9 = 0\text{ gr. }081$$

1000

$$T\ 6 = 952 \quad 0,12 \times 50 = 6 \quad 6 \times 8 = 0\text{ gr. }048$$

1000

$$T \ 7 \ = \ 952 \qquad 0,12 \times 50 = 6 \qquad 6 \times 7 = 0 \text{ gr. } 042$$

1000

Injection d'aspirine : 1 gr.

$$T \ 8 \ = \ 952 \qquad 0,12 \times 50 = 6 \qquad 6 \times 8,5 = 0 \text{ gr. } 051$$

1000

$$T \ 9 \ = \ 941 \qquad 0,15 \times 50 = 7,50 \qquad 7,5 \times 6 = 0 \text{ gr. } 027$$

1000

CHIEN N° 12

Poids : 21 kilogs

PIGMENTS

Valeur colorimétrique
par rapport à 1

Valeur colorimétrique par rapport
à quantité de bile excrétée

$$T \ 1 \ = \ 1$$

$$1 \times 4,5 = 4,5$$

$$T \ 2 \ = \ 1$$

$$1 \times 5 = 5$$

Injection de chlorure de magnésium : 0 gr. 15

$$T \ 3 \ = \ 1 \times 10 = 0,50$$

$$0,50 \times 8,5 = 4,25$$

20

$$T \ 4 \ = \ 1 \times 10 = 0,25$$

$$0,25 \times 11 = 2,75$$

40

$$T \ 5 \ = \ 1 \times 10 = 0,25$$

$$0,25 \times 8,5 = 2,12$$

40

$$T \ 6 \ = \ 0,25 \times 40 = 0,50$$

$$0,50 \times 4 = 2$$

20

$$T \ 7 \ = \ 0,50$$

$$0,50 \times 4,5 = 2,25$$

$$T \ 8 \ = \ 0,50 \times 20 = 0,33$$

$$0,33 \times 5 = 1,65$$

30

Injection de sulfate de magnésie : 0 gr. 20

$$T \ 9 = \underline{0,33 \times 30} = 0,49 \qquad 0,49 \times 4 = 1,16$$

20

$$T \ 10 = \underline{0,49 \times 20} = 0,32 \qquad 0,32 \times 5 = 1,60$$

30

$$T \ 11 = 0,32 \qquad 0,32 \times 4 = 1,28$$

Injection d'atophan : 1 gr.

$$T \ 12 = \underline{0,32 \times 30} = 0,16 \qquad 0,16 \times 24 = 3,84$$

60

$$T \ 13 = \underline{0,16 \times 6} = 0,09 \qquad 0,09 \times 20 = 1,80$$

10

$$T \ 14 = \underline{0,09 \times 10} = 0,08 \qquad 0,08 \times 22 = 1,76$$

11

$$T \ 15 = \text{id.} = 0,08 \qquad 0,08 \times 19 = 1,52$$

$$T \ 16 = \text{id.} = 0,08 \qquad 0,08 \times 18 = 1,44$$

$$T \ 17 = \text{id.} = 0,08 \qquad 0,08 \times 17 = 1,36$$

$$T \ 18 = \underline{0,08 \times 11} = 0,08 \qquad 0,08 \times 15 = 1,20$$

10

$$T \ 19 = \underline{0,08 \times 10} = 0,07 \qquad 0,07 \times 12 = 0,84$$

11

$$T \ 20 = \underline{0,07 \times 11} = 0,07 \qquad 0,07 \times 10 = 0,70$$

10

$$T \ 21 = \underline{0,07 \times 10} = 0,07 \qquad 0,07 \times 9 = 0,63$$

10

$$T \ 22 = \underline{0,07 \times 10} = 0,07 \qquad 0,07 \times 8 = 0,56$$

CHIEN N° 12

Poids : 21 kilogs

SELS BILIAIRES

Tension superficielle de la bile diluée au 1/50°	Valeur approximative de taurocholate par litre	Valeur approximative de taurocholate par rapport à bile excrétée
T 1 = 925	$0,18 \times 50 = 9$	$9 \times 4,5 = 0 \text{ gr. } 045$ 1000
T 2 = 909	$0,20 \times 50 = 10$	$10 \times 5 = 0 \text{ gr. } 050$ 1000
<i>Injection de chlorure de magnésium : 0 gr. 15</i>		
T 3 = 869	$0,28 \times 50 = 14$	$14 \times 8,5 = 0 \text{ gr. } 119$ 1000
T 4 = 847	$0,33 \times 50 = 16,50$	$16,5 \times 11 = 0 \text{ gr. } 181$ 1000
T 5 = 826	$0,36 \times 50 = 18$	$18 \times 8,5 = 0 \text{ gr. } 153$ 1000
T 6 = 862	$0,29 \times 50 = 14,50$	$14,5 \times 4 = 0 \text{ gr. } 058$ 1000
T 7 = 909	$0,20 \times 50 = 10$	$10 \times 4,5 = 0 \text{ gr. } 045$ 1000
T 8 = 943	$0,15 \times 50 = 7,50$	$7,5 \times 5 = 0 \text{ gr. } 037$ 1000
M.M. 8		

Injection de sulfate de magnésie : 0 gr. 20

T 9 = 963	$0,13 \times 50 = 6,50$	$6,5 \times 4 = 0 \text{ gr. } 026$
		1000
T 10 = 943	$0,15 \times 50 = 7,50$	$7,5 \times 5 = 0 \text{ gr. } 037$
		1000
T 11 =	»	»

Injection d'atophan : 1 gr.

T 12 = 963	$0,13 \times 50 = 6,50$	$6,5 \times 24 = 0 \text{ gr. } 156$
		1000
T 13 = 980	$0,09 \times 50 = 4,50$	$4,5 \times 20 = 0 \text{ gr. } 090$
		1000
T 14 = 970	$0,10 \times 50 = 5$	$5 \times 22 = 0 \text{ gr. } 110$
		1000
T 15 = 970	$0,10 \times 50 = 5$	$5 \times 19 = 0 \text{ gr. } 095$
		1000
T 16 = 980	$0,09 \times 50 = 4,50$	$4,5 \times 18 = 0 \text{ gr. } 081$
		1000
T 17 = 990	$0,08 \times 50 = 4$	$4 \times 17 = 0 \text{ gr. } 068$
		1000
T 18 = 1000	$0,00 \times 50 = 0$	$0 \times 15 = 0 \text{ gr.}$
		1000
T 19 = 980	$0,09 \times 50 = 4,50$	$4,5 \times 12 = 0 \text{ gr. } 054$
		1000

$$T\ 20 = 970 \qquad 0,10 \times 50 = 5 \qquad 5 \times 10 = 0\text{ gr. } 050$$

1000

$$T\ 21 = 1000 \qquad 0,00 \times 50 = 0 \qquad 0 \times 9 = 0\text{ gr.}$$

1000

$$T\ 22 = 1000 \qquad 0,00 \times 50 = 0 \qquad 0 \times 8 = 0\text{ gr.}$$

1000

CONCLUSIONS

Nous croyons avoir été les premiers à injecter chez l'homme par voie veineuse des doses relativement considérables de sels biliaires, comprises entre 1 et 4 grammes. Les cholémies salines expérimentales ainsi réalisées sont cinq fois supérieures à celles que l'on observe dans l'ictère du cancer pancréatique. Elles sont en général bien tolérées et ne déterminent ni prurit, ni bradycardie, ni modification de la tension artérielle. C'est dire que les notions classiques concernant la genèse de ces différents symptômes sont sujettes à révision.

En clinique les injections intraveineuses de sels biliaires nous semblent présenter les indications suivantes :

I. — *Les phénomènes de choc* qu'elles entraînent à fortes doses trouvent leur application dans le traitement de certaines septicémies que nous avons limitées à dessein en étudiant les angiocholites et les infections broncho-pulmonaires aiguës du vieillard. D'heureuses coïncidences nous ont paru plaider en faveur de cette thérapeutique qui par ailleurs ne nous a point semblé exercer le moindre effet nocif sur la circulation et les fonctions rénales de nos malades.

L'action spécifique des sels biliaires vis-à-vis du pneumocoque et du spirochète d'Inada et Ido justifie d'autre part ce mode de traitement que déjà différents auteurs ont mis en œuvre avec succès à la suite de notre première communication, au cours des pleurésies purulentes aussi bien que durant l'évolution des pneumococcies.

II. — *L'action cholagogue des sels biliaires trouve son application dans la cure des ictère cartarrhaux infectieux ou lithiasiques. Elle peut être graduée à doses répétées plus aisément par voie intraveineuse que lorsqu'on a recours au procédé empirique de l'opothérapie biliaire prescrite par voie buccale.*

Nous avons envisagé sous le contrôle de l'expérimentation l'étendue de cette action cholagogue sur le volume de la bile excrétée, sur la quantité des pigments, des sels biliaires et de la cholestérine éliminés par le foie. Les résultats que nous avons obtenus chez l'animal, ont été conformes à ceux que nous a fournis l'étude d'une malade soumise au drainage chirurgical du cholédoquæ.

Il nous a paru intéressant de mettre en parallèle les sels biliaires, le salicylate de soude, l'atophan, les sels de Vichy, le sulfate de magnésie, l'aspirine et le chlorure de magnésium administrés également par voie intraveineuse. Ces substances sont loin d'être comparables dans leur mode d'action et dans leurs effets cholagogues. L'innocuité des sels biliaires et la rapidité de la sécrétion hépatique qu'ils provoquent, justifient la préférence que nous leur donnons dans le domaine des cholérétiques.

III. — En étudiant l'élimination par voie urinaire et par voie cholédocienne des sels biliaires injectés dans le sang, nous avons été conduits à proposer une nouvelle épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. « *L'épreuve de la cholémie provoquée* » qui est à la portée de tout praticien et qui permet de suivre parallèlement dans leur évolution la cholémie saline et la cholémie pigmentaire.

Il nous a paru intéressant de provoquer au cours de cette épreuve des fluctuations de la fonction biliaire du foie suivant le principe dont s'est inspirée en clinique l'étude de la fonction glycogénique de cet organe lorsqu'on a recherché à mettre ses troubles en évidence grâce à l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Vu : *Le Doyen* _____

ROGER.

Vu : *Le Président de Thèse*

RATHERY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

BALDI. — *A. B.*, 1883, III, 387.

BARIETY. — *Des sels biliaires. Méthodes de caractérisation. Etude physio-clinique.* Thèse Paris, 1927.

BARJOT. — *Traitement des septicémies pneumococciques par les sels biliaires intraveineux.* Bull. de l'Académie de Médecine, 31 juillet 1928.

BRUSH. — *Med. Klin.*, 1925.

CARNOT et GAHLINGER. — *C. R. Société de Biologie.* 5 mai 1923. T. LXXXVIII, p. 1.129.

CASTELLANOS (A.). — *Contribution à l'étude des pneumococies. Traitement par les sels biliaires.*

CHABROL, BÉNARD (H.) et BARIETY (M.). — *Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique.* Presse médicale, 7 juillet 1928.

CHABROL, BÉNARD (H.) et GAMBILLARD. — *Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie.* — Bull. de la Soc. Méd. des Hôpitaux, 15 déc. 1922.

CHABROL, BÉNARD (H.) et GAMBILLARD. — *Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie.* Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux, 11 juillet 1924.

CHABROL et BÉNARD (H.). — *Les ictères*. Actualités médicales J.-B. Baillière et fils, Paris, 1921.

CHABROL et MAXIMIN (M.). — *Recherches sur la cholémie saline*, (Paris Médical, 19 mai 1928.

DAUGUET (Arsène). — *Etude sur la physiologie de la bile*. Thèse, Paris 1907.

DASTRE. — *Opération de la fistule biliaire*, A. P. 1890, p. 714.

DOUMER (Ed.). — *Recherches pour servir à l'étude de la Cholalurie*. Thèse, Paris 1922.

DUMITRESCO, MANTE. — *Nouvelles recherches sur la bradycardie ictérique*. Presse Médicale, 9 janvier 1929.

FOSTER, HOOPER and WHIPPLE. — *The metabolism of bile acids. A quantitation methode for analysis of bile acids in dog's bile*. Journal of biolog. Chemistry 1919, t. XXXVIII, p. 355 à 433.

GILBERT, CHABROL et BÉNARD. — *Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline*. C. R. Société de Biologie, 15 janv. 1921.

— *Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine*. Presse Médicale, 7 février 1912.

GRIGAUT. — *Le cycle de la cholestérinémie*. Thèse Paris, 1923.

GRUNEMBERG (Karl) et ULLMANN (Hans). — *Méd. Klin.*, n° 20, 18 mai 1924.

KLINKERT. — *Rev. méd. de Foie*, 1927, n° 2.

LABORDE. — C. R. Société de Biologie, 31 mai 1879. *Sur l'action physiologique du chlorure de magnésium.*

LANDAU (A). et HELD. — *Sur l'action diurétique de la bile administrée par voie buccale.* Presse Médicale 1925, n° 21.

LECCIA (J.). — *L'acide cholique cristallisé associé à l'hexaméthylène tétramine dans le traitement de lithiase biliaire.* Thèse, Paris 1926.

LYON-CAEN. — *La tension superficielle. Son application à la différenciation des choluries et à l'étude du rôle du foie dans les ictères.* Thèse, Paris 1910.

MOUZON. — *Action des dérivés de la phénylquinoléine sur le foie.* Presse Médicale, 3 octobre 1928.

PASCHKISS. — *Wien. Méd., Jahrbrush*, 1884.

POCRÉAN (E.). — *Le choc protéique dans l'ictère infectieux du type catarrhal.* Presse Médicale du 25 janvier 1928.

PRÉVOST et BINET. — *Recherches expérimentales relatives à l'action des médicaments sur la sécrétion biliaire et à leur élimination par cette sécrétion.* Revue Médicale de la Suisse Romande, 20 mai 1888.

RENATO DE UNNO. — *Il Morgagni*, 24 janvier 1926.

RIBADEAU-DUMAS. — *Ictère et splénomégalie.* Thèse Paris, 1904.

RICHET. — *Dictionnaire de physiologie.*

RIST et RIBADEAU-DUMAS. — *Essais d'immunisation du lapin contre l'action hémolytique du taurocho-*

late de soude. C. R. Soc. de Biologie, 28 nov.
1903.

ROHRIG. — *Med. Jahr. Wien.*, 1873.

RUTHERFORD. — *Transactions of the Royal Society of
Edimbourg*, 1880, vol. XXIX.

STADELMANN (E.). — *Berliner Klin. Woch.* 1986, p. 212.

STEINMETZER. — *Wiener Klin. Wochen*, T. XXXIX,
n° 50, 9 décembre 1926. *Recherches expérimentales
sur les différents cholagogues.*
